UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 *N° 4*

Contribution à l'Etude Pharmacologique des Paraquinones

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Georges ROUX

Pharmacien
Assistant de Pharmacie
Licencié ès Sciences
Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM.	CAUJOLLE	Président
	BRUSTIER	Assesseurs
	DELAS	
	VINCENT	
	COUTURIER	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE PONTNAU
6, rue du Canard

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 *N° 4*

Contribution à l'Etude Pharmacologique des Paraquinones

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN PHARMACIE

(*Diplôme d'Etat*)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

Georges ROUX

Pharmacien
Assistant de Pharmacie
Licencié ès Sciences
Lauréat de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

MEMBRES DU JURY	MM. CAUJOLLE	Président	
	BRUSTIER	Assesseurs	
	DELAS		
	VINCENT		
	COUTURIER	Suppléant	

TOULOUSE
IMPRIMERIE PONTNAU
6, rue du Canard

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE.
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

Professeurs honoraires :
MM. RISPAL, MÉRIEL, RIBAUT, CLERMONT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY, VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER.	Pathologie int. et clin. des maladies de la tuberculose	MOREL.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Physiologie	SOULA.	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.	Matière médicale	VINCENT.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Chimie et toxicologie	BRUSTIER.	Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.	Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.	Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Anatomie	LAZORTHES.	Médecine lég. et du travail	PLANQUES.
Histoire naturelle	DELAS.	Histologie et embryologie	BROUSSY.
Clinique medicale infantile et puériculture	SOREL (R.).	Médecine sociale	BOUNHOURE.
Pharmacie	CAUJOLLE.	Thérapeutique	GADRAT.
Chimie gén. pharm.	BLANC (Ch. de F.)	Patholog e chirurgicale	CRIMOUD.
Professeur à titre personnel	BAISSET.	Stomatologie	CADENAT.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.	Anatomie	M. COULOUMA

MAITRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	POULHÈS.	Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Histologie	BIMES.	Chimie biologique	POLONOVSKI.
Sciences naturelles	BOUISSET.	Physique médicale	AUVERGNAT.
Pharmacie	COUTURIER.	Botanique	Mme D.-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine	MM.		MM.
	DARNAUD.	Obstétrique	PONTONNIER.
	GÉRAUD.	Chirurgie	RIEUNAU.
	DARDENNE.		DIEULAFÉ.
	LAPORTE (J.).		DAMBRIN (P.).
	BAUDOT.	Oto-rhino-laryngologie	CLAUX.
Ophtalmologie	DEODATI.	Urologie	LHEZ.
Physique médicale	MARQUÈS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.	Psychiatrie	GAYRAL.
Tuberculose	MOREL.	Chimie analytique	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.	Hydrologie et géologie	ASTRE.
Dermatol. et syphiligraphie	RAZEX.	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Chimie minérale	BLANC.	Pharmacodynamie Méd.)	BAISSET.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.).	Pharmacodynamie (Pharm.)	CAUJOLLE.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.	Bactériologie et hygiène	LAPORTE.
Cryptogamie	Mme D.-MATHOU.	Urologie	LHEZ.
Parasitologie	BAUDOT.	Ophtalmologie	DEODATTI.
Histologie	PLANEL.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Chimie biologique	DOUSTE-BLAYZ.	Mycologie	MORQUER.
		Physiologie	COLOMBIÉS.

Secrétaire de la Faculté..... ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Contribution
à l'Etude Pharmacologique
des Paraquinones

A MA GRAND'MÈRE.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE.

Avec toute mon affection.

A MON COUSIN, LE DOCTEUR J. ROUX

Avec ma reconnaissance pour l'affectueuse attention qu'il nous a témoignée durant nos études.

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIEUNAU

Qui nous a guidé dans le choix de nos études et nous a toujours apporté le précieux concours de son amitié.

En gage de profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BUGNARD

Directeur de l'Institut National d'Hygiène,
Chevalier de la Légion d'honneur.

En gage de notre respectueuse et très sincère gratitude pour la confiance et l'intérêt agissant qu'il a bien voulu nous témoigner.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie,
Inspecteur Principal des Pharmacies,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le grand honneur de nous choisir comme élève.

Nous éprouverons une vive satisfaction s'il découvre dans ce modeste travail le reflet des immenses qualités qu'il nous donne en exemple.

Nous ne pouvons lui exprimer ici toute notre reconnaissance pour sa sollicitude et son amicale bienveillance.

En témoignage de profond attachement à celui qui est pour nous le meilleur des Maîtres.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR V. BRUSTIER

Professeur de Chimie et Toxicologie,
Inspecteur Principal des Pharmacies,
Officier de la Légion d'honneur.

Avec nos vifs remerciements pour avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse et pour la sollicitude qu'il nous a témoignée durant toutes nos études.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DELAS

Professeur d'Histoire Naturelle,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qu'il veuille bien nous permettre de lui témoigner notre respectueuse gratitude pour ses judicieux conseils, prodigués avec tant d'amabilité et de bienveillance, et pour l'intérêt dont il n'a cessé d'entourer nos recherches et nos essais.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. VINCENT

Professeur de Matière Médicale.

Qui a bien voulu juger ce travail et qui nous a toujours témoigné sa bienveillance et sa sympathie agissante.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. COUTURIER

Maître de Conférences de Pharmacie.

Qui a bien voulu mettre à notre disposition toutes les ressources de sa technique d'organicien, en remerciement sincère pour sa constante et cordiale collaboration.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A NOS AMIS :

MADEMOISELLE D. MEYNIER

Assistante de Pharmacie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

MADEMOISELLE G. BERGAL

Attachée de Recherches au C. N. R. S.

MONSIEUR E. STANISLAS

Chef de Travaux de Matière Médicale et Pharmacologie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'Alger.

MONSIEUR P. GAYREL

Chef de Travaux de Pharmacie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse.

Sentiments de vive reconnaissance pour l'aide précieuse qu'ils nous ont toujours apportée et pour le climat de sincère amitié qu'ils ont su créer dans le travail d'équipe.

A MADEMOISELLE C. MOSCARELLA

Bien faible témoignage de gratitude pour son inlassable dévouement et sa participation active à nos efforts et à la réalisation de notre travail.

MADEMOISELLE M. CERF

MADEMOISELLE R. SAINTE-MARIE

MONSIEUR G. BOURSTEIN

MONSIEUR H. DALIER

MONSIEUR Y. GASC

MONSIEUR W. MONTELS

MONSIEUR P. THOMAS

MONSIEUR TRAN CONG DUNG

Avec nos remerciements pour leur amicale collaboration.

MONSIEUR R. LAGREU

Attaché de Recherches au C. N. R. S.

Témoignage d'amitié.

MADEMOISELLE P. PAYSSOT

Attachée de Recherches Stagiaire à l'I. N. H.

MADEMOISELLE G. GAYREL

MONSIEUR J. GUILLOT

A TOUT LE LABORATOIRE DE PHARMACIE

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Quelques-unes des activités pharmacologiques des quinones ont été entrevues depuis fort longtemps. Mais c'est surtout depuis une vingtaine d'années qu'elles ont paru revêtir une importance considérable. La découverte, par Dam, en 1935 [36], du rôle vitaminique de certaines de ces substances peut amplement justifier les nombreuses études entreprises depuis lors. C'est dans le domaine des dérivés de la naphtoquinone que les recherches ont été le plus largement poussées. Le but de ces travaux était de révéler des substances douées d'une activité vitaminique K aussi intense que possible, qui présenteraient par ailleurs de grandes facilités d'administration et qui seraient bien tolérées par l'organisme. Les quinones qui se sont avérées dépourvues d'activité vitaminique semblent avoir été laissées pendant un certain temps dans l'oubli.

Les données bibliographiques ne permettent pas de mentionner des travaux toxicologiques d'ensemble. Même les recherches systématiques sur la toxicité de la vitamine K ont été longtemps rares et contradictoires. Cette toxicité a

été éprouvée très approximativement sur les souris et sur les rats, rarement sur les lapins et les chiens, presque jamais sur les cobayes. Bertoli et Baratta [10], en 1948, ont constaté cette absence de documentation et ont entrepris alors une étude expérimentale de l'hypervitaminose K.

C'est en dehors du domaine des applications vitaminiques, qu'il nous a paru utile d'entreprendre une expérimentation sur diverses paraquinones, constituant un ensemble cohérent de six substances; pour chacune de ces six substances, nous avons essayé de définir la toxicité intrinsèque et de décrire les propriétés pharmacodynamiques fondamentales.

PLAN

INTRODUCTION

I. HISTORIQUE

II. ÉTUDE CHIMIQUE

A. Préparation des paraquinones étudiées.

1° Série benzénique;

2° Série naphtalénique.

B. Propriétés des paraquinones.

III. ÉTUDE TOXICOLOGIQUE SUR SOURIS ET SUR COBAYES

A. Souris;

B. Cobayes.

IV. ÉTUDE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE SUR CHIENS

V. TABLEAU RÉCAPITULATIF

VI. DISCUSSION

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I. HISTORIQUE

L'étude des quinones avait déjà été abordée avant la découverte des vitamines K. C'est ainsi que la benzoquinone, la thymoquinone et l'α naphtoquinone avaient été retenues pour leurs propriétés exfoliantes et kératoplastiques vis-à-vis des tissus épidermiques. On leur avait reconnu des possibilités d'utilisation dans le traitement des dermatoses comme le signalent Brissemoret et Michaux [17, 19]. La juglone, qui est une oxynaphtoquinone, a pu figurer longtemps parmi les meilleurs médicaments de la dermatologie; on mettait également à profit ses propriétés antiseptiques et analgésiques. Heffter et Heubner [52] mentionnent des recherches de Cohn [32] et de Schulz [97] datant de 1892 et 1893, sur les effets toxicologiques et les propriétés pharmacologiques de la benzoquinone; ces auteurs ont étudié les actions de cette substance sur la grenouille et sur le lapin : ils ont noté une atteinte des centres respiratoires, l'apparition de convulsions, une grande irritation locale, une action méthémoglobinisante et un œdème généralisé. L'œdème pulmonaire, particulièrement net dans

les expériences sur lapin, s'est traduit par l'apparition de bave et un écoulement nasal. L'action méthémoglobinisante de la toluquinone est aussi signalée par Schulz [97] qui a observé pour cette substance chez les grenouilles des effets comparables à ceux de la benzoquinone. Cooper [35] en 1913 rapporte les conclusions d'une étude bactériologique suivant laquelle le staphylocoque serait dix fois plus sensible à la benzoquinone qu'au phénol.

En 1940, Molitor et Robinson [78] ont déterminé la toxicité de la méthylnaphtoquinone vis-à-vis de la souris et du poulet. Les chercheurs italiens avec Cannava [21], avec Vendemmia [110], se sont également orientés dans cette voie. En 1941, Fromherz [43] entreprend des essais sur souris, lapins et chiens. En 1942, Ausbacher, Corwin et Thomas [4] ont effectué des observations sur des dérivés synthétiques voisins de la vitamine K et sur la vitamine K elle-même; ils ont étendu leurs investigations aux souris, poules, lapins, chats, chiens et singes. Ils signalent une action irritante et nécrosante de la méthylnaphtoquinone en injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Depuis cette époque, de nombreuses quinones relevant de la synthèse pure, ont permis d'étendre le champ des recherches. Les publications se succèdent alors à un rythme accéléré, mentionnant des travaux effectués dans de nombreux pays et dans des domaines très variés : bactériologique, physiologique, biologique, cytologique... Les quinones se sont révélées dans l'ensemble des substances éminemment actives.

Les propriétés antibactériennes des composés analogues à la vitamine K ont été mises en évidence par Atkins et Ward [3] en 1945. Les résultats semblent particulièrement nets vis-à-vis des organismes Gram positif. Gonzalez [47] rapporte l'effet inhibiteur de la benzoquinone, de la méthylnaphtoquinone, sur la croissance de *Penicillium notatum*.

L'activité bactériostatique de substances voisines est aussi signalée par Vinet [111]. Colwell et Mac Call [33], Glock, Thorp, Ungar, Wien [46] se sont plus spécialement attachés à un dérivé de la toluquinone.

En 1946, Geiger [44], confirmant les observations antérieures, relate le pouvoir bactéricide des quinones, pouvoir particulièrement manifeste vis-à-vis des organismes Gram positif. Les investigations s'étendent alors à de nombreux dérivés; c'est ainsi que Marini-Bettolo et Pianto [76] étudient tout un groupe de substances des séries benzénique et naphtalénique. Un tableau de l'activité antibactérienne des naphtoquinones est dressé par Davoli et Donnatelli [37]. Le plumbagol, qui est une méthylhydroxynaphtoquinone, fait l'objet d'une recherche spéciale de Saint-Rat, Olivier et Chouteau [95]. Colwell et Mac Call [34] analysent le mécanisme de l'inhibition de la croissance des bactéries et des champignons par la méthylnaphtoquinone. Hoffmann-Ostenhof et Lee [62] commencent à déborder le cadre des recherches antibactériennes en essayant de relier au pouvoir antibiotique une action inhibitrice vis-à-vis des enzymes.

En 1947, les travaux se succèdent à une cadence soutenue. Hoffmann-Ostenhof [53], dans un exposé général sur la biochimie des quinones, souligne les propriétés antibiotiques de ces substances et en particulier de la benzoquinone, de la toluquinone, de la β naphtoquinone. L'influence sur le staphylocoque est précisée par Jacini [70] pour des dérivés de la benzoquinone. La vitamine K elle-même a donné lieu à des recherches; Rappellini et Sardi [89] ne lui ont pas reconnu d'action bactériostatique vis-à-vis du germe de la diphtérie. Par contre, un dérivé de la naphtoquinone s'est révélé très actif contre le paludisme aviaire [45]. Briaut et Olivier [16] comparent les effets antibactériens d'un produit synthétique de la série naphtoqui-

nonique à ceux des naphtoquinones d'origine naturelle : ce produit se démontre actif sur le bacille de Koch. Groenwall et Zetterberg [48] se sont également attachés à cette étude du bacille de la tuberculose et ont copulé la méthylnaphtoquinone aux sulfamides. Alcalay [1] détermine l'activité des composés naphtoquinoniques sur la tuberculose expérimentale et enregistre des résultats positifs avec certains d'entre eux. La relation entre le pouvoir antibiotique des quinones et l'influence inhibitrice vis-à-vis des enzymes fait encore l'objet des travaux de Hoffmann-Ostenhof qui, avec Biach [54] précise cette relation, et avec Wertheimer et Gratzl [67] étudie les effets d'inhibition sur la croissance des levures. Ball, Anfinsen, Cooper [5] révèlent le mécanisme de l'action des naphtoquinones sur les processus respiratoires cellulaires des levures.

En 1948, Vecchio et Argenziano [109] passent en revue l'activité antibiotique de toute une série de dérivés naphtoquinoniques pour différentes espèces microbiennes. L'expérimentation porte à nouveau sur les bacilles de la tuberculose humaine et aviaire avec Buccellato et Cascio [20] qui utilisent la vitamine K seule ou en association avec la streptomycine, révélant alors une synergie des effets de ces substances. La pénicilline voit son pouvoir renforcé dans la lutte antibactérienne, par association avec la vitamine K [87]. Fieser avec tout un groupe de collaborateurs [39] entreprend une recherche sur les antipaludiques naphtoquinoniques. Walker et Richardson [112] constatent une augmentation de l'action curative de certains antipaludiques par association avec les naphtoquinones. Nascimbene [80] signale l'efficacité de la vitamine K dans le traitement de certaines brucelloses. Hoffmann-Ostenhof poursuit ses travaux avec Biach [55, 56], Putz [63], Gierer [59] pour établir une concordance entre l'action antibactérienne et l'inhibition des enzymes par les quinones. La recherche s'oriente alors vers l'étude des composés fun-

gicides avec Oster, Golden [85], Guerillot-Vinet [49], Little, Sproston, Foote [74].

En 1949, Hoffmann-Ostenhof continue ses recherches sur les quinones bactériostatiques, inhibant la croissance des levures [57, 61] et de diverses espèces bactériennes [58].

Le mécanisme des réactions biologiques déterminées par la vitamine K et ses analogues a été exposé dès 1943 par Shemiakin, Schukina, Shvezov [104]. Les quinones ont de tous temps été considérées comme très actives. Elles déterminent des actions locales [86] et générales très manifestes. Dès 1941, l'action sur l'appareil cardiovasculaire a été signalée par Richter [92]. Ces substances se révèlent douées d'importantes propriétés hypotensives. En 1942, elles ont été reconnues comme agents hypotenseurs au cours d'essais sur rats hypertendus par Friedman, Soloway, Marrus et Oppenheimer [42]. Schwarz, Ziegler [98] ont confirmé, en 1944, ces observations. En 1945, Rosenthal et Shapiro [93] notent l'action dépressive des quinones antihémorragiques dans l'hypertension chronique chez l'homme. En 1947, Lippi [75] mentionne des effets semblables et des résultats rapides, manifestes et persistants. En 1948, Van Teuten [108] peut proposer l'utilisation de la vitamine K, seule ou associée, dans le traitement de l'hypertension essentielle; Cannava se livre à une étude cardiovasculaire [22, 23, 24, 25, 27].

Les naphtoquinones déterminent à hautes doses une dépression respiratoire et une congestion vasculaire : Shimkin [105] constate ces manifestations et signale les accidents hémorragiques qui peuvent alors se produire. L'influence de la méthylnaphtoquinone sur le nerf et le muscle a été rapportée par Torda et Wolff [107]. L'absorption de cette même substance par le tractus intestinal a fait l'objet des recherches de Morse et Schmidt [79].

La vitamine K, d'après Filippini et Damiani [40] développe son activité sur l'appareil génital mâle, accélérant la maturation des lignées séminales. Bertoli expérimente dans le domaine des histaminiques : avec Urbini [14], il relate que la vitamine K se comporte en injection intradermique comme un histaminique; avec Cavalli [11], il a pu mettre en évidence un effet synergique de la vitamine K et de l'histamine. Les aérosols de ces deux substances associées déterminent un choc violent [9, 12]. L'action ulcérigène de l'histamine est accrue par la méthylnaphtoquinone [13]. Nassi et Ragazzini [82, 83] ont reconnu à la vitamine K une action glycogénolytique. Infantellina [69] précise les variations du glycogène dans les divers tissus sous l'influence de cette substance et Nassi [81] voit dans cette mobilisation des réserves de glycogène, une explication de son action hyperglycémiante; cette hyperglycémie est confirmée par Pugliesi [88]. L'influence sur les éléments sanguins est exposée dès 1942 par Scudi [99, 100] qui mentionne la formation de méthémoglobine. L'atteinte des globules rouges est signalée en 1945 par Hatton, Dodds, Hodge et Fosdick [50]. La formation de méthémoglobine est étudiée par Hoffmann-Ostenhof, Weis, Kraupp, [65, 66], Cannava et Occhialini [28]. Cannava [26] rapporte l'action méthémoglobinisante aux groupements quinoniques et ne la relie pas à l'activité vitaminique K des produits étudiés. Le métabolisme de ces substances, dans l'organisme animal, a été établi par Shemiakin et Schukina [101, 102, 103] qui tiennent l'acide phtalique comme terme de la dégradation biochimique des vitamines K.

Les quinones ont aussi donné matière à des études cytologiques. Leur pouvoir antimitotique a été mis en évidence par Huber [68] qui note une influence de la naphtoquinone, plus forte sur la division du cytoplasme que sur celle du noyau. Lehmann, avec Bernhard, Hadorn et Lüscher [73], et ensuite avec Andres [72], établit la comparaison

avec la colchicine. Anfinsen [2] voit un parallèlisme entre l'inhibition de la respiration et celle du clivage des œufs d'oursin, sous l'influence des naphtoquinones. L'étude de l'inhibition mitotique est poursuivie en 1948 par Friedmann, Marrian et Simon-Reuss [41]. Mitchell [77] a suggéré de faire appel à cette propriété dans le traitement des tumeurs. L'expérimentation a été étendue aux cellules végétales dont les membranes subissent des modifications sous l'influence des quinones [60, 64].

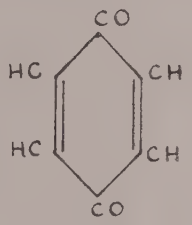
La synthèse, par le nombre considérable de produits qu'elle livre tous les jours, ouvre des horizons plus vastes encore. Ces substances que l'on rencontre en outre largement répandues dans la nature, chez les végétaux surtout [15, 18, 51, 91, 106], mais aussi chez les animaux [7], peuvent donner lieu à des applications nouvelles aussi variées qu'importantes. Et cet ensemble de raisons justifie les recherches systématiques suscitées par la toxicité des quinones, en manière de frontispice à l'étude de leurs applications thérapeutiques.

II. ÉTUDE CHIMIQUE

A. PRÉPARATION DES PARAQUINONES ÉTUDIÉES

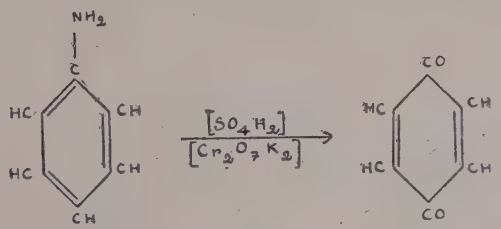
1° Série benzénique.

BENZOQUINONE



PM = 108

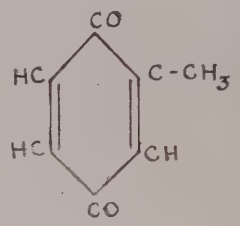
Le produit a été préparé selon la méthode de Schniter [96].



Nous avons opéré la dissolution de 20 g. d'aniline dans 600 g. d'eau et 160 g. d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement à une température de 10-15°, nous avons ajouté, en l'espace d'une heure et par petites fractions,

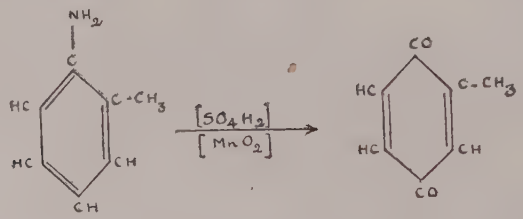
20 g. de bichromate de potassium pulvérisé; nous avons maintenu la température constante. Après 12 heures de repos, nous avons ajouté à nouveau 40 g. de bichromate de potassium selon le même mode opératoire. La solution foncée que nous avons recueillie est épuisée à l'éther. Nous avons chassé ce solvant par distillation et purifié, par entraînement à la vapeur, la benzoquinone ainsi obtenue. Après cette purification le point de fusion du produit est de 112°. Lebeau et Courtois [71] indiquent pour cette substance un point de fusion de 116°.

TOLUQUINONE (méthyl$_2$benzoquinone).



PM = 122

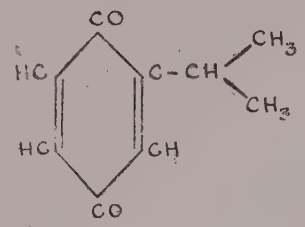
La méthode utilisée a été préconisée par Clark [31] et Nietzki [84].



Nous avons ajouté à 40 g. d'orthotoluidine, 140 g. de bioxyde de manganèse, 480 g. d'eau et 160 g. d'acide sulfurique concentré. Nous avons fait passer un courant de vapeur d'eau dans ce mélange. La toluquinone est ainsi entraînée et vient se rassembler à la sortie de l'appareil de distillation. Il suffit de la sécher à une température n'excédant pas 30° et à l'abri de la lumière. Les auteurs indi-

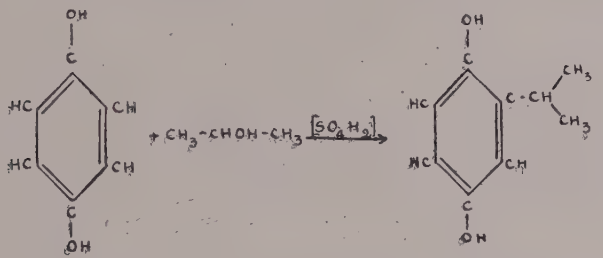
quent un point de fusion de 69°, celui du produit ainsi préparé est de 67°.

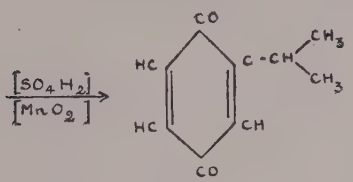
ISOPROPYLQUINONE



PM = 150

Ce produit, déjà préparé par BAYRAC [6], a été obtenu selon une technique mise au point au laboratoire, en s'inspirant des travaux de BERNHAUER et MEYER [8] sur l'alcoylation des dérivés aromatiques.





Nous avons réalisé un mélange :

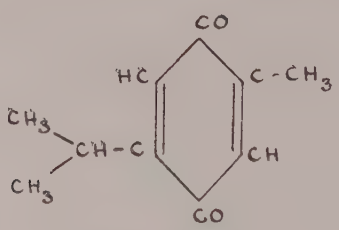
Acide sulfurique à 80 %	1.000 g.
Alcool isopropylique.	70 g.

Nous l'avons chauffé jusqu'à la température de 70° environ et nous l'avons laissé ensuite refroidir. Nous avons versé cette solution dans un flacon bouchant émeri de

1 litre de capacité et nous avons ajouté 110 g. d'hydroquinone pulvérisée. Nous avons agité mécaniquement pendant plusieurs heures; l'hydroquinone se dissout; il se sépare ensuite un liquide visqueux, brun, formé d'isopropylhydroquinone qui cristallise au bout de quelques minutes. La solution sulfurique est versée dans l'eau et nous avons obtenu encore un peu d'isopropylhydroquinone.

Le produit brut est recristallisé dans le benzène bouillant. L'oxydation en quinone est effectuée en traitant des fractions d'une vingtaine de grammes d'isopropylhydroquinone par un léger excès de bioxyde de manganèse en poudre, dans 15 volumes d'eau. Nous avons porté à l'ébullition dans le ballon d'un appareil à distiller. Nous avons fait tomber goutte à goutte dans le mélange, de l'acide sulfurique dilué au 1/2, en quantité suffisante pour dégager l'oxygène du bioxyde de manganèse. Nous avons entraîné à la vapeur l'isopropylquinone au fur et à mesure de sa formation. Le produit obtenu par cette méthode a un point de fusion de 38° alors que Bayrac a signalé 28°.

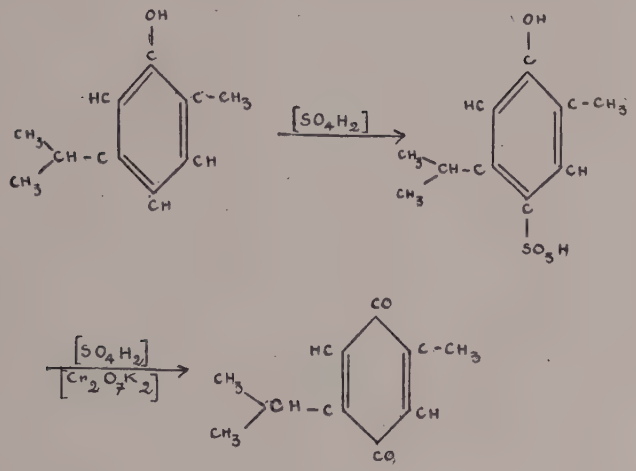
THYMOQUINONE (méthyl$_2$isopropyl$_5$benzoquinone).



PM = 164

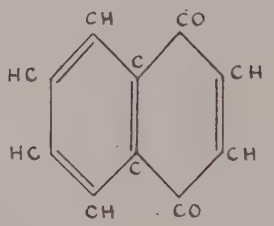
La thymoquinone peut être obtenue aussi bien à partir du thymol que du carvacrol. Reychler [90] a indiqué un mode de préparation à partir de ce dernier produit. C'est

cette méthode qui a été retenue en raison de son prix de revient.



Le carvacrol est traité par l'acide sulfurique concentré et donne de l'acide p. carvacrolsulfonique. Nous avons laissé refroidir et nous avons opéré la dissolution du mélange dans l'eau; nous avons oxydé par une solution de bichromate de potassium. La réaction terminée, nous avons entraîné à la vapeur et nous avons recueilli la thymoquinone qu'il suffit de sécher. Le point de fusion de la thymoquinone ainsi préparée est de 45°, identique à celui signalé par Lebeau et Courtois [71].

α NAPHTOQUINONE

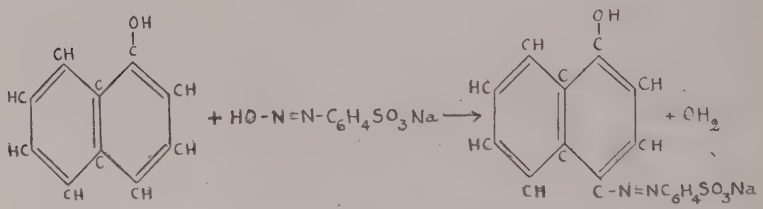


PM = 158

L'α naphtoquinone a été préparée selon la technique de Fieser [38]. Cette préparation se fait en 3 stades :

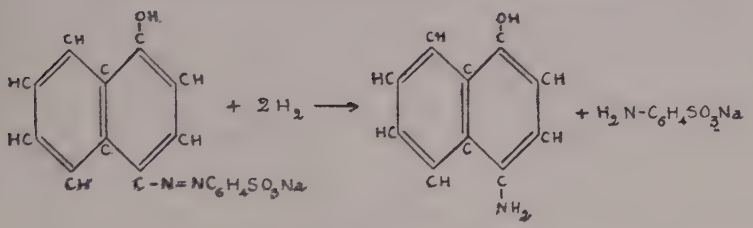
a) Préparation de l'orangé I;
b) Préparation du chlorhydrate d'amino$_4$naphtol$_1$;
c) Préparation de l'α naphtoquinone.

a) *Préparation de l'orangé I.*



Nous avons diazoté 105 g. d'acide sulfanilique dihydraté et nous avons maintenu la suspension d'acide diazosulfanilique dans un bain de glace. Nous avons opéré par ailleurs la dissolution de 72 g. d'α naphtol dans une solution chaude de soude (à raison de 110 g. de soude pour 600 cm^3 d'eau). Cette solution est ensuite refroidie à 25° environ; nous avons ajouté de la glace, puis la solution du sel de diazonium. Après agitation, nous avons laissé une heure au repos et nous avons obtenu ainsi l'orangé I.

b) *Préparation du chlorhydrate d'amino*$_4$*naphtol*$_1$.



De l'hydrosulfite de Na est ajouté peu à peu dans la solution d'orangé I, portée à la température de 50°, jusqu'à concurrence de 230 g. d'hydrosulfite. Nous avons chauffé à 70°, opérant ainsi la coagulation de l'amino-naphtol. Nous avons filtré après refroidissement et nous avons lavé avec une liqueur à 1 % d'hydrosulfite de Na.

Le produit brut est versé dans une solution :

Chlorure stanneux dihydraté..	2 g.
Acide chlorhydrique concentré	63 cm^3
Eeau.	800 cm^3

Par chauffage et agitation, l'amine se dissout; nous avons procédé à une filtration. Après addition de 100 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré, nous avons porté 5 à 10 minutes à l'ébullition. Nous avons versé à nouveau 100 cm^3 d'acide. En ramenant la température à 0°, il apparaît de petits cristaux.

Après séparation nous les avons redissous dans :

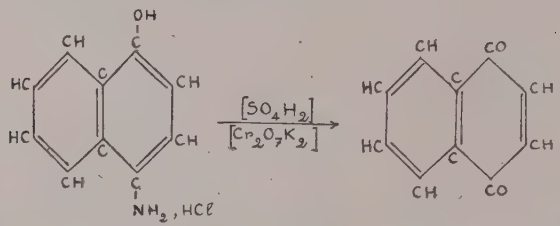
Chlorure stanneux dihydraté..	2 g.
Acide chlorhydrique concentré	2 cm^3
Eau.	700 cm^3

Nous avons filtré sur charbon.

Nous avons ajouté 100 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré et porté au bain de glace. Nous avons renouvelé ces deux opérations. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec une solution chlorhydrique diluée.

Nous avons isolé ainsi le chlorhydrate d'amino$_4$naphtol$_1$ à l'état pur.

c) Préparation de l'α naphtoquinone.



70 g. de chlorhydrate d'amino$_4$naphtol$_1$ sont traités par 2.100 cm^3 d'eau à la température de 30°. Nous avons agité et versé 100 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Nous avons porté à l'ébullition pour dissoudre le sulfate d'amine précipité. La solution apparaît légèrement rose.

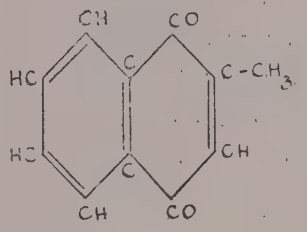
L'oxydation va être réalisée selon la méthode de Russig [94]. Avec un grand entonnoir (préalablement chauffé au bain-marie), nous avons versé la solution chaude dans un ballon à fond rond de grande capacité; ce ballon contient déjà, à la température ambiante, une solution filtrée de 70 g. de bichromate de potassium dans 1.000 cm^3 d'eau. Nous avons agité le mélange. La quinone se sépare aussitôt en fines aiguilles jaunes. Nous avons filtré et lavé le produit à l'eau.

Cette naphtoquinone brute est traitée au bain-marie par 1.500 cm^3 d'éther; la dissolution se fait rapidement, mais il apparaît en suspension une substance noire. Après dix minutes d'agitation avec du charbon, nous avons filtré. L'éther est distillé au bain-marie jusqu'à production de cristaux de naphtoquinone. Après refroidissement, nous avons lavé ces cristaux à l'éther.

La solution mère est traitée par 7 g. de charbon. Après agitation et filtration, nous avons évaporé l'éther. Nous

avons recueilli une nouvelle quantité de cristaux; nous les avons lavés à l'éther. Nous avons renouvelé cette opération sur la solution mère. Nous avons rassemblé les cristaux obtenus à chacune des manipulations. Le point de fusion de ce produit est de 125°, coïncidant avec celui indiqué par Lebeau et Courtois [71].

METHYL$_2$NAPHTOQUINONE $_{1\text{-}4}$



PM = 172

La méthylnaphtoquinone est officinale. On peut la trouver dans le commerce dans un état de pureté suffisant pour procéder à des expérimentations directement avec le produit courant. Lebeau et Courtois [71] signalent un point de fusion de 104-106°, et le *Codex* : 109°; le produit employé a présenté un point de fusion se situant à 101°.

L'échantillon utilisé est dû à l'obligeance de M. Neukirch, pharmacien-gérant des Etablissements Roussel, auquel il nous est agréable d'exprimer ici nos remerciements.

B. PROPRIETES DES PARAQUINONES

Les paraquinones sont des produits solides, de coloration jaune vif, à odeur irritante.

Leur solubilité dans l'eau froide est très faible; plus solubles dans l'huile, elles se dissolvent dans l'éther. Elles peuvent être entraînées à la vapeur d'eau.

Parmi les caractères chimiques dominants des paraquinones, on doit mentionner :

1° *Les propriétés oxydantes :*

— Elles oxydent facilement les hydracides en libérant les halogènes qui peuvent se fixer secondairement sur la molécule pour donner des hydroquinones halogénées;

— A chaud, les quinones oxydent les alcools en aldéhydes : cette réaction s'effectue aussi à froid, mais très lentement.

2° *L'aptitude à donner des composés d'addition :*

— Ainsi la parabenzoquinone réagit sur l'hydroquinone, donnant lieu à la formation d'un précipité vert foncé de quinhydrone, dont on connaît l'utilisation en tant que substance tampon dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

Par ailleurs, les quinones présentent certaines réactions communes avec les cétones. Elles peuvent ainsi conduire à la formation d'imines et d'oximes.

Il faut enfin signaler l'action du Cl et du Br, donnant naissance à des produits de substitution.

Très sensibles à la lumière, elles doivent être conservées en flacons bouchés et à l'obscurité.

III. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TOXICITÉ DES PARAQUINONES VIS-A-VIS DE LA SOURIS ET DU COBAYE

REMARQUES PRÉLIMINAIRES

Les souris et les cobayes ont permis d'aborder l'étude toxicologique des paraquinones et d'entrevoir les limites de tolérance des petits animaux. Toutes ces substances ont été mises en solution dans l'huile d'olive neutralisée; la concentration a été calculée de façon à injecter toujours le même volume de 5 cm^3 de solution huileuse par kilogramme d'animal, souris ou cobaye. C'est la voie intrapéritonéale qui a été adoptée comme mode d'administration, l'injection étant pratiquée en une minute environ.

Les essais de toxicité ont été réalisés sur des lots comparables d'animaux adultes, mâles ou femelles, de poids variant entre 16 et 35 g. pour les souris, 230 et 700 g. pour les cobayes, en excellent état et à jeun depuis 24 heures. Nous avons noté pour chaque lot le nombre d'animaux morts, 24 heures après l'injection.

Ces essais ont été effectués successivement sur souris et cobayes pour chacune des substances ci-dessous indiquées:

Benzoquinone,
Toluquinone,
Isopropylquinone,
Thymoquinone,
Naphtoquinone,
Méthylnaphtoquinone.

A. *ÉTUDE SUR SOURIS*

BENZOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. SOURIS	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,005	17	21	♂	Vivant.
0,010	20	17	♂	Vivant.
0,015	22	19	♂	Vivant.
0,020	19	21	♀	Mort.
0,040	21	21	♀	Mort.
0,060	18	21	♀	Mort.

Série A.

Dose = 0,020 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
27	17	♂	
28	21	♀	
29	18	♀	0 mort.
30	29	♂	
31	20	♂	

Série B.

Dose = 0,025 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
32	19	♀	
33	24	♂	
34	25	♂	3 morts.
35	19	♀	
36	24	♀	

Série C.

Dose = 0,030 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
47			
48	22	♀	
49	19	♂	
50	21	♀	4 morts.
51	18	♀	
	22	♀	

Série D.

Dose = 0,040 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
62	30	♂	
63	24	♀	
64	30	♂	5 morts.
65	25	♂	
66	32	♂	

TOLUQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. SOURIS	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,010	74	22	♀	Vivant.
0,020	77	18	♂	Vivant.
0,030	75	20	♂	Vivant.
0,040	76	16	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,010 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
116	33	♂	
117	26	♂	
118	16	♀	0 mort.
119	30	♂	
120	19	♀	

Série B.

Dose = 0,015 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
95	24	♀	
96	35	♂	
97	21	♂	2 morts.
98	20	♀	
99	22	♀	

Série C.

Dose = 0,020 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
104	19	♀	
105	24	♂	
106	24	♂	4 morts.
107	21	♂	
108	20	♀	
109	28	♀	
110	24	♂	
111	20	♂	4 morts.
112	26	♀	
113	26	♀	

Série D.

Dose = 0,030 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
131	25	♀	
132	22	♂	
133	25	♀	4 morts.
134	21	♂	
135	20	♀	

Série E.

Dose = 0,040 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
84	31	♀	
85	22	♂	
86	19	♂	5 morts.
87	29	♀	
88	31	♂	

ISOPROPYLQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE SOURIS en g./kg.	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,040	329	21	♀	Vivant.
0,060	330	19	♀	Vivant.
0,080	331	24	♀	Vivant.
0,100	332	22	♂	Vivant.
0,160	333	23	♀	Vivant.
0,180	334	23	♀	Vivant.
0,200	335	21	♂	Vivant.
0,250	336	30	♂	Vivant.
0,300	337	30	♀	Mort.

Série A.

Dose = 0,250 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
358	16	♀	
359	26	♀	
360	19	♂	0 mort.
361	27	♂	
362	24	♀	

Série B.

Dose = 0,275 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
343	18	♀	
344	24	♂	
345	24	♀	2 morts.
346	21	♂	
347	19	♂	

Série C.

Dose = 0,300 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
338	24	♂	
339	18	♀	
340	26	♀	2 morts.
341	24	♀	
342	19	♂	

Série D.

Dose = 0,325 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
348	20	♀	
349	22	♀	
350	16	♀	2 morts.
351	22	♂	
352	24	♂	

Série E.

Dose = 0,350 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
368	21	♀	
369	19	♂	
370	28	♂	3 morts.
371	20	♀	
372	20	♀	

Série F.

Dose = 0,375 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
353	24	♀	
354	19	♂	
355	19	♀	4 morts.
356	25	♂	
357	22	♂	

Série G.

Dose = 0,400 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
363	24	♂	
364	22	♂	
365	25	♂	5 morts.
366	19	♀	
367	29	♀	

THYMOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. SOURIS	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,040	157	21	♀	Vivant.
0,060	143	23	♀	Vivant.
0,060	158	23	♂	Mort.
0,080	159	28	♂	Mort.
0,100	144	23	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,040 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
202	28	♂	
203	19	♂	
204	28	♂	0 mort.
205	20	♀	
206	27	♂	

Série B.

Dose = 0,050 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
207	30	♂	
208	16	♀	
209	29	♂	1 mort.
210	28	♀	
211	16	♀	

Série C.

Dose = 0,060 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
183	21	♂	
184	17	♂	
185	20	♀	2 morts.
186	21	♂	
187	20	♀	

Série D.

Dose = 0,070 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
191	22	♂	
192	25	♂	
193	20	♂	2 morts.
194	29	♀	
195	22	♂	

Série E.

Dose = 0,090 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
196	25	♀	
197	24	♂	
198	21	♀	5 morts.
199	25	♂	
200	23	♂	

NAPHTOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. SOURIS	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,010	140	30	♀	Vivant.
0,020	160	20	♂	Vivant.
0,030	141	21	♂	Mort.
0,040	142	22	♂	Vivant.
0,040	161	26	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,0025 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
264	19	♂	0 mort.
265	20	♀	
266	25	♀	
267	19	♂	
268	24	♂	

Série B.

Dose = 0,005 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
244	18	♂	
245	23	♀	
246	24	♀	1 mort.
247	18	♂	
248	21	♂	
249	27	♂	
250	19	♀	
251	22	♀	1 mort.
252	19	♂	
253	28	♀	

Série C.

Dose = 0,0075 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
271	21	♀	
272	22	♀	
273	22	♂	4 morts.
274	19	♀	
275	26	♀	

Série D.

Dose = 0,010 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
225	22	♂	
226	23	♂	
227	26	♀	5 morts.
228	22	♀	
229	23	♀	

MÉTHYLNAPHTOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. SOURIS	NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,025	298	30	♂	Vivant.
0,050	299	23	♀	Vivant.
0,050	312	20	♂	Mort.
0,075	301	21	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,050 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
307	23	♂	
308	21	♀	
309	21	♂	0 mort.
310	23	♂	
311	20	♀	

Série B.

Dose = 0,075 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
314	18	♂	
315	23	♀	
316	16	♀	3 morts.
317	21	♂	
318	19	♂	

Série C.

Dose = 0,090 g./kg. souris.

NUMÉRO DE LA SOURIS	POIDS DE LA SOURIS en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
322	18	♀	
323	21	♀	
324	16	♀	5 morts.
325	29	♂	
326	18	♂	

Pour la souris, les doses maxima jamais mortelles et les doses minima toujours mortelles se répartissent donc approximativement ainsi (en g./kg.) :

PARAQUINONES	DM J M	Dm T M
Benzoquinone.	0,020	0,040
Toluquinone.	0,010	0,040
Isopropylquinone.	0,250	0,400
Thymoquinone.	0,040	0,090
Naphtoquinone.	0,0025	0,010
Méthylnaphtoquinone.	0,050	0,090

B. *ÉTUDE SUR COBAYE*

BENZOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,005	66	515	♂	Vivant.
0,010	69	570	♀	Vivant.
0,015	71	315	♂	Vivant.
0,020	70	700	♂	Mort.
0,040	67	500	♀	Mort.
0,060	68	670	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,010 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
122	330	♂	0 mort.
123	530	♀	
124	470	♀	
125	290	♂	
126	520	♀	

Série B.

Dose = 0,015 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
82	390	♂	
83	290	♀	
84	600	♂	2 morts.
85	260	♀	
86	310	♂	

Série C.

Dose = 0,020 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
88	480	♂	
89	530	♀	
90	290	♀	4 morts.
91	350	♀	
92	685	♂	

Série D.

Dose = 0,025 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
93	415	♀	
94	325	♂	
95	215	♂	5 morts
96	640	♀	
97	270	♀	

TOLUQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,010	24	730	♂	Vivant.
0,020	27	700	♂	Vivant.
0,030	28	515	♂	Mort.
0,040	25	700	♂	Mort.
0,070	26	760	♀	Mort.

Série A.

Dose = 0,010 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
46	405	♂	
47	375	♂	
48	320	♀	0 mort.
49	440	♂	
50	245	♀	

Série B.

Dose = 0,020 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
35	295	♂	
36	280	♂	
37	500	♀	2 morts.
38	285	♀	
39	230	♀	

Série C.

Dose = 0,030 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
30	385	♂	
31	315	♂	
32	730	♂	2 morts.
33	215	♀	
34	330	♀	

Série D.

Dose = 0,040 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
72	445	♀	
73	330	♀	
74	250	♂	2 morts.
75	245	♀	
76	320	♂	

Série E.

Dose = 0,050 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
59	305	♀	
60	295	♂	
61	515	♀	5 morts.
62	225	♂	
63	290	♂	

ISOPROPYLQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,060	251	530	♂	Vivant.
0,080	252	460	♂	Vivant.
0,100	253	390	♀	Vivant.
0,200	254	280	♀	Vivant.
0,300	255	240	♂	Vivant.

Série A.

Dose = 0,400 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
256	410	♀	
257	370	♂	
258	340	♀	0 mort.
259	305	♂	
260	340	♂	

Série B.

Dose = 0,500 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
261	315	♂	0 mort.
262	265	♀	

Série C.

Dose = 0,600 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
263	395	♂	0 mort.
264	365	♀	
265	320	♂	

Série D.

Dose = 0,700 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
266	375	♀	1 mort.
267	320	♂	
268	375	♂	
269	245	♀	
270	270	♀	

Série E.

Dose = 0,800 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
281	295	♀	2 morts.
282	375	♂	
283	400	♀	
284	320	♀	
285	395	♂	

Série F.

Dose = 0,900 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
276	365	♂	
277	345	♀	
278	345	♀	3 morts.
279	230	♂	
280	260	♂	

Série G.

Dose = 1 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
271	290	♀	
272	325	♂	
273	390	♂	5 morts.
274	355	♀	
275	330	♂	

THYMOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,040	112	680	♂	Vivant.
0,080	113	720	♂	Mort.
0,100	114	545	♂	Mort.

Série A.

Dose = 0,050 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
134	620	♀	
135	440	♂	
136	250	♂	0 mort.
137	460	♂	
138	410	♀	

Série B.

Dose = 0,070 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
148	480	♀	
149	400	♀	
150	290	♂	3 morts.
151	410	♀	
152	670	♂	

Série C.

Dose = 0,090 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
163	370	♀	
164	330	♂	
165	230	♀	4 morts.
166	300	♀	
167	630	♂	

Série D.

Dose = 0,110 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
187	420	♀	
188	495	♂	
189	315	♂	5 morts.
190	315	♀	
191	570	♀	

NAPHTOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,020	99	390	♂	Vivant.
0,030	100	390	♂	Mort.
0,040	101	510	♂	Mort.

A.

Dose = 0,005 g./kg. cobaye.

NUMÉRO COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
175	650	♂	
176	495	♂	
177	415	♀	0 mort.
178	440	♂	
179	650	♂	

B.

Dose = 0,010 g./kg. cobaye.

NUMÉRO COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
291	475	♂	
292	360	♀	1 mort.
293	610	♂	
294	430	♂	

Série C.

Dose = 0,015 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
286	485	♀	
287	425	♀	
288	405	♀	2 morts.
289	520	♀	
290	560	♂	

Série D.

Dose = 0,020 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
153	370	♀	
154	270	♂	
155	550	♀	2 morts.
156	330	♀	
157	230	♀	

Série E.

Dose = 0,025 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
106	430	♂	
107	330	♀	
108	320	♂	5 morts.
109	380	♂	
110	500	♀	

MÉTHYLNAPHTOQUINONE

Essais préliminaires.

DOSE en g./kg. COBAYE	NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
0,030	192	320	♀	Vivant.
0,045	182	290	♀	Mort.
0,060	183	380	♀	Mort.

Série A.

Dose = 0,035 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
207	450	♂	
208	650	♀	
209	320	♀	0 mort.
210	510	♂	
211	580	♀	

Série B.

Dose = 0,050 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
229	330	♂	
230	250	♂	
231	640	♂	0 mort.
232	380	♀	
233	280	♂	

Série C.

Dose = 0,070 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
224	280	♀	
225	230	♀	
226	710	♀	2 morts,
227	350	♂	
228	280	♂	

Série D.

Dose = 0,090 g./kg. cobaye.

NUMÉRO DU COBAYE	POIDS DU COBAYE en g.	SEXE	RÉSULTAT APRÈS 24 HEURES
245	350	♂	
246	650	♀	
247	360	♀	5 morts,
248	460	♀	
249	740	♂	

Pour le cobaye, les doses maxima jamais mortelles et les doses minima toujours mortelles se répartissent donc approximativement ainsi (en g./kg.) :

PARAQUINONES	DM J M	Dm T M
Benzoquinone.	0,010	0,025
Toluquinone.	0,010	0,050
Isopropylquinone.	0,600	1,000
Thymoquinone.	0,050	0,110
Naphtoquinone.	0,005	0,025
Méthylnaphtoquinone.	0,050	0,090

IV. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TOXICITÉ ET DE L'ACTIVITÉ PHARMACODYNAMIQUE DES PARAQUINONES VIS-A-VIS DU CHIEN

REMARQUES PRÉLIMINAIRES

L'étude pharmacodynamique et toxicologique des paraquinones a été poursuivie sur des chiens des deux sexes, de poids variés, anesthésiés par injection intraveineuse de sérum physiologique chloralosé (0,10 g. de chloralose par kilogramme d'animal). Les quinones ont été mises en solution dans l'huile d'olive neutralisée et administrées en perfusion lente, régulière et continue dans le bout central de la saphène. Nous nous sommes efforcés d'obtenir la mort de l'animal en des temps aussi rapprochés que possible de 60 minutes, selon la méthode de Tiffeneau.

Nous avons enregistré les variations de la tension carotidienne en reliant, à l'aide d'une canule de Franck, la carotide à un kymographe de Ludwig, et la fréquence des mouvements respiratoires à l'aide d'une canule trachéale reliée à un tambour inscripteur.

Au cours de la perfusion, les réponses hypertensives à l'occlusion temporaire des carotides primitives et les réponses réflexes à la compression des globes oculaires, ont été régulièrement notées et comparées aux réponses obtenues avant la perfusion.

Nous avons suivi les variations possibles des valeurs de la glycémie, de l'azotémie, de la cholestérolémie. Pour cela il a été procédé à des prises de sang avant l'injection, après 30 minutes de perfusion et aussitôt après la mort.

En outre, dans les quelques minutes qui suivent la mort du chien, l'autopsie sommaire de l'animal a été pratiquée.

***

Il a paru nécessaire d'étudier en premier lieu quelle pourrait être l'influence sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, du solvant huileux qui sera administré en quantités non négligeables dans toutes les expérimentations.

Nous avons perfusé de fortes quantités d'huile d'olive neutralisée dans la saphène d'un chien mâle de 9,5 kg. Le début de la perfusion n'est marqué par aucune modification de la pression et de la respiration. Ce n'est qu'après injection de 4 cm^3 en 12 minutes environ qu'apparaît une légère variation de la fréquence des mouvements respiratoires; cette faible augmentation du rythme se précise ultérieurement sans toutefois revêtir une réelle intensité.

Les centres vasomoteurs ne sont que très légèrement affectés, même après une heure de perfusion, c'est-à-dire après administration de 20 cm^3 de solution huileuse. Nous n'avons pas enregistré de modification de la différentielle.

Aux doses supérieures, injectées suivant le même rythme de 20 cm^3 à l'heure, l'amplitude des mouvements respiratoires diminue tandis que la fréquence augmente (rythme trois fois plus rapide qu'en début d'expérimentation) ; la valeur de la pression centrale n'est pas par ailleurs perturbée.

Après perfusion de 28 cm^3, l'expérience durant depuis 80 minutes environ, nous avons procédé à des injections massives et rapides de la solution huileuse : des quantités de 1 et 2 cm^3, injectées en 10 secondes à peine, n'ont pas fait varier la valeur de la pression, mais le myocarde traduit graphiquement sa sensibilité par de fortes oscillations qui disparaissent d'ailleurs spontanément après quelques instants. L'allure de la respiration ne varie plus. Des injections ultérieures de 3 et 4 cm^3 ne modifient plus la respiration, mais provoquent une augmentation de l'élément variable de la pression, cette dernière n'étant pas par ailleurs diminuée.

L'effondrement de la pression est obtenu par l'injection en l'espace de 20 secondes, de 10 cm^3 d'huile d'olive neutralisée et la mort survient 2 à 3 minutes après.

Les réponses à la compression des globes oculaires ne sont pas influencées par la perfusion huileuse, tant que la dose subléthale n'est pas atteinte; les réponses à l'occlusion temporaire des carotides primitives perdent légèrement de leur intensité traduisant un abaissement du tonus des centres neuro-végétatifs sympathiques.

L'autopsie ne démontre pas de lésions manifestes: le sang très fluide a une coloration rouge vif.

Les déterminations de l'azotémie, de la cholestérolémie et de la glycémie ont fait apparaître une augmentation de cette dernière à la mort du chien.

	GLYCÉMIE en g./l. SANG	AZOTÉMIE en g./l. SANG	CHOLESTÉROLÉMIE en g./l. SÉRUM
Après chloralose et avant perfusion.....	1	0,33	1,03
Au milieu de la perfusion.	1,26	0,33	0,80
Aussitôt après la mort.	2,40	0,33	1,21

L'huile d'olive neutralisée, aux quantités utilisées dans les essais ci-après, ne sera donc pas responsable des effets tensionnels et cardiaques et laissera donc leur valeur intacte.

Si aux doses moyennes et fortes, elle peut influencer l'allure de la respiration, il est cependant évident qu'elle ne sera pas à l'origine des modifications respiratoires que nous pourrons observer dans les premières minutes de la perfusion des solutions huileuses des paraquinones. Au surplus, l'intensité des réactions de l'appareil respiratoire n'est pas suffisamment considérable pour masquer les manifestations imputables à l'action des quinones, surtout si ces manifestations sont nettement marquées.

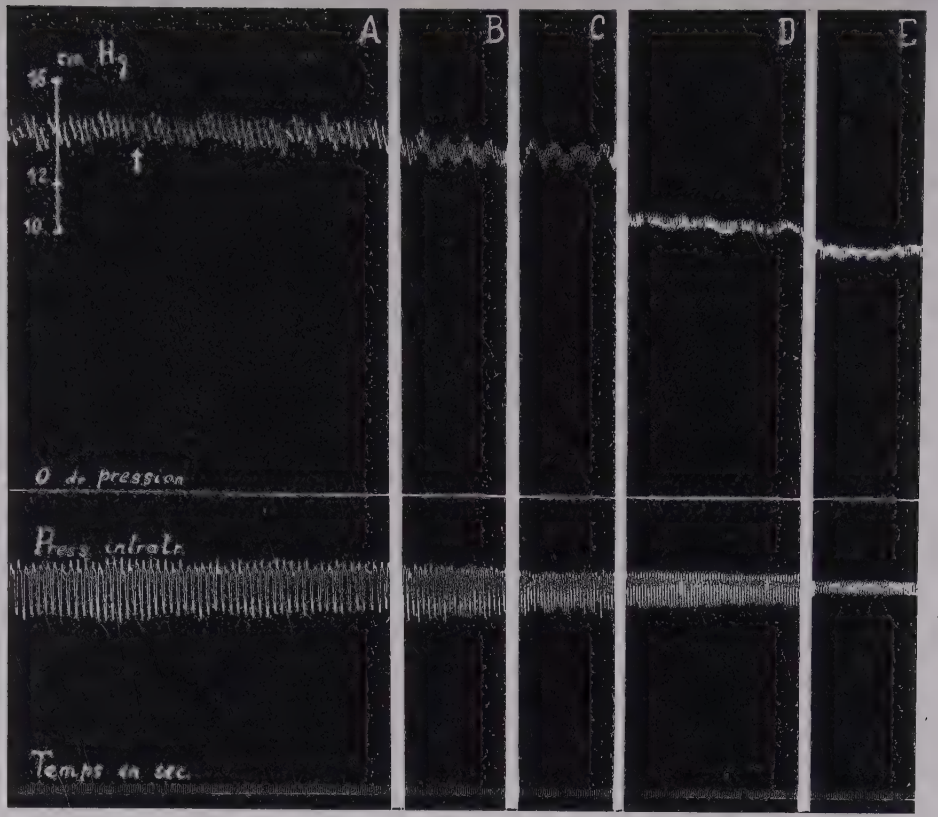


FIG. 1. — *Chien de 9,5 kg., chloralosé. Perfusion lente d'une solution d'huile d'olive neutralisée.*

En D, le chien a reçu depuis le début 20 cm3 d'huile; en E, 26 cm3. Entre A et B, 4 min.; entre B et C, 9 min.; entre C et D, 40 min.; entre D et E, 18 min.

BENZOQUINONE

La parabenzoquinone a été administrée sous forme de solution huileuse (concentration de 2 %).

La perfusion intraveineuse, à débit constant, pratiquée chez le chien chloralosé détermine toujours un effondrement de la pression artérielle; cette chute de pression apparaît dans les toutes premières minutes, après la perfusion de 1 ou 2 cg. de produit, pour atteindre une valeur représentant à peine la moitié ou même le tiers de sa valeur initiale. Mais cet effet de choc n'est que transitoire, ne persistant qu'une à deux minutes. La pression remonte ensuite assez rapidement sans retrouver dans la plupart des cas son niveau primitif. Elle demeurera ensuite inchangée pendant la majeure partie de l'expérimentation.

Simultanément à la chute de pression nous avons toujours enregistré une augmentation très sensible de l'élément variable, augmentation qui se maintiendra pendant plus de la moitié de la perfusion.

Les centres respiratoires sont aussi sensibles que l'appareil vasculaire à l'action de la benzoquinone. L'effondrement de la tension artérielle s'accompagne toujours d'une profonde modification de la respiration, allant jusqu'à l'apnée complète mais transitoire. Dans ce dernier cas, à la reprise des mouvements respiratoires, le rythme apparaît complètement transformé : il est fortement accéléré (trois à cinq fois plus rapide) et dans cinquante pour cent des cas, il a été permis d'observer un rythme périodique. Lorsque la dose subléthale est atteinte, la respiration se fait plus lente, les mouvements s'espacent et cessent brusquement; parfois nous avons noté une apnée transitoire de deux à trois minutes.

Dans tous les cas le cœur de l'animal réagit encore vigoureusement aux décharges d'adrénaline qui se produisent en fin d'expérimentation et qui sont accompagnées d'apnées. La pression artérielle retrouve alors bien souvent, mais pour quelques instants à peine, une valeur presque égale et parfois même supérieure à sa valeur initiale. Cette phase hypertensive persiste quelques minutes et est marquée sur les graphiques par de très fortes oscillations atteignant jusqu'à 7 cm. de mercure, caractéristiques de la période préterminale de l'intoxication. Elle fait ensuite place à un effondrement de la pression, résultant de l'arrêt des mouvements respiratoires, arrêt qui précède toujours de quelques minutes (deux à quatre minutes) l'arrêt du cœur.

La compression des globes oculaires déclenche régulièrement une réponse nette qui après une dizaine de minutes de perfusion paraît même renforcée dans la plupart des cas, traduisant l'augmentation parfois considérable (fig. IV) de l'excitabilité réflexe sous l'influence de la benzoquinone. L'effet hypertenseur résultant de l'occlusion temporaire des carotides primitives est diminué, dès que l'animal a reçu le tiers de la dose léthale.

En fin de perfusion, la gueule de l'animal se remplit d'une bave spumeuse, blanche et très consistante, souvent accompagnée, à la mort, d'un fort écoulement nasal. Ces signes, qui laissent supposer un œdème aigu du poumon, sont à rapprocher des observations faites à l'autopsie: les poumons, crépitants au toucher, sont fortement congestionnés, tachés de nombreux foyers hémorragiques. Le sang, très noir, coagule lentement. Le caillot laisse exsuder un sérum nettement coloré.

L'expérimentation a porté sur 7 chiens mâles et femelles de poids oscillant entre 6 et 13 kilogrammes. Les quantités de benzoquinone administrées dans ces essais ont varié de 0,037 à 0,057 g./kg. d'animal, pour des durées de perfusion

comprises entre 46 et 83 minutes. La dose toxique moyenne, déterminant la mort de l'animal dans un temps aussi proche que possible de 60 minutes, peut donc être considérée comme voisine de 0,045 g./kg.

Le tableau ci-après rapporte ces résultats :

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
62	♂	13,5	61	0,045
64	♀	6,5	80	0,057
67	♂	12	46	0,035
68	♀	8,5	56	0,037
71	♂	10	83	0,051
72	♂	13,5	54	0,040
101	♀	10	66	0,050

Au cours de l'intoxication aiguë, les valeurs de l'azotémie et de la cholestérolémie ne sont pas modifiées; par contre celle de la glycémie est généralement doublée à la mort de l'animal.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.

Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.

Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	62	64	67	68	71	72	101
Glycémie en g./l. sang	1 — 1,10 2 — 1,70 3 — 2,10	1 — 0,90 2 — 1,05 3 — 2,00	1 — 0,74 3 — 0,74	1 — 1,00 2 — 0,74 3 — 1,79	1 — 1,32 2 — 1,24 3 — 2,10	1 — 0,58 2 — 0,45 3 — 1,00	1 — 1,06 2 — 0,90 3 — 1,33
Taux de l'*urée sanguine* en g./l. sang	1 — 0,35 2 — 0,35 3 — 0,35	1 — 0,44 2 — 0,51 3 — 0,53	1 — 0,42 3 — 0,45	1 — 0,35 2 — 0,35 3 — 0,30	1 — 0,82 2 — 1,20 3 — 1,00	1 — 0,31 2 — 0,31 3 — 0,31	1 — 0,31 2 — 0,26 3 — 0,28
Cholestérol total en g./l. sérum	1 — 1,62 2 — 1,60 3 — 1,65	1 — 1,20 2 — 1,24 3 — 1,32	1 — 1,65 3 — 1,65	1 — 1,50 2 — 1,50 	1 — 2,70 2 — 2,70 3 — 2,75	1 — 1,65 2 — 1,65 	1 — 1,15 2 — 1,30 3 — 1,36

Remarque. — Le chien n° 71 présentait, avant la perfusion, des taux élevés d'azotémie et de cholestérolémie. Il a toutefois donné des réponses normales durant toute l'expérimentation.

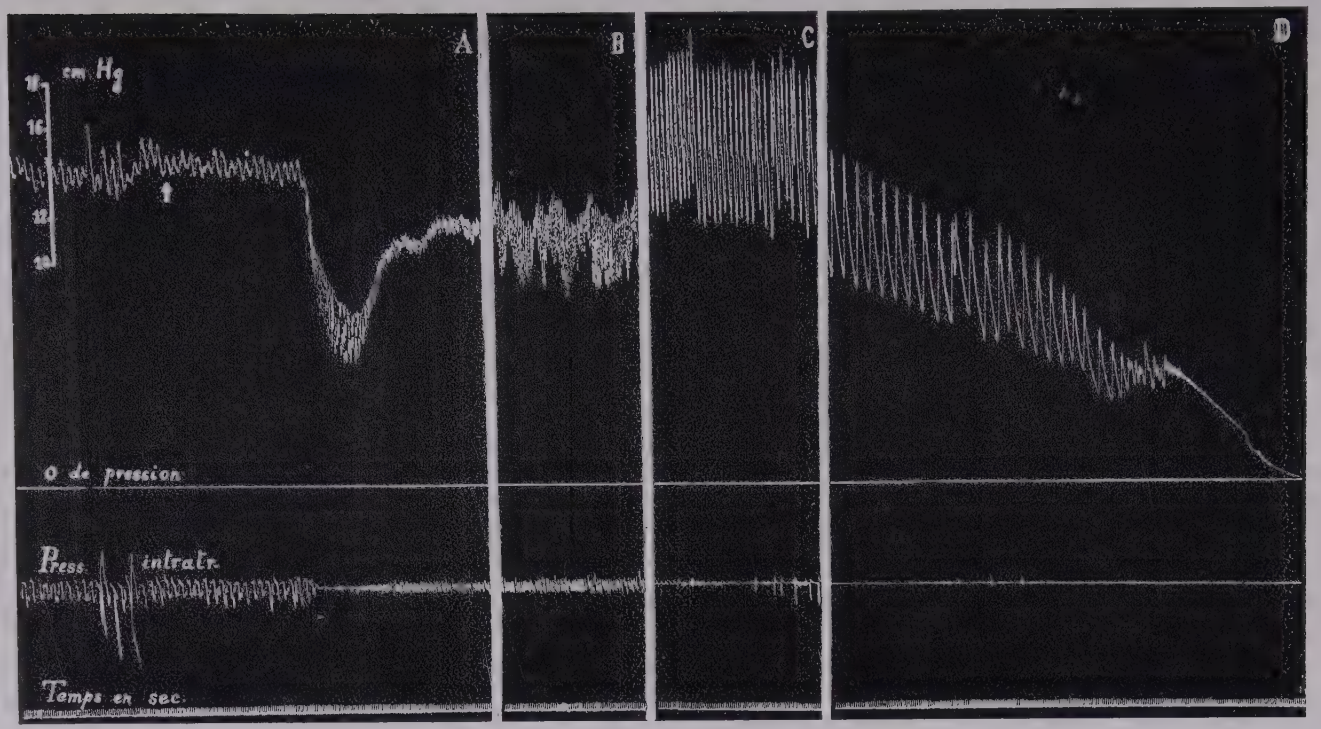


FIG. 2. — *Chien de 13,500 kg., chloralosé. Action de la benzoquinone perfusée lentement; effondrement initial de la pression artérielle, augmentation de la différentielle, grandes oscillations terminales; l'arrêt de la respiration précède la défaillance cardiaque.*

Entre A et B, 4 min.; entre B et C, 35 min.; entre C et D, 4 min.

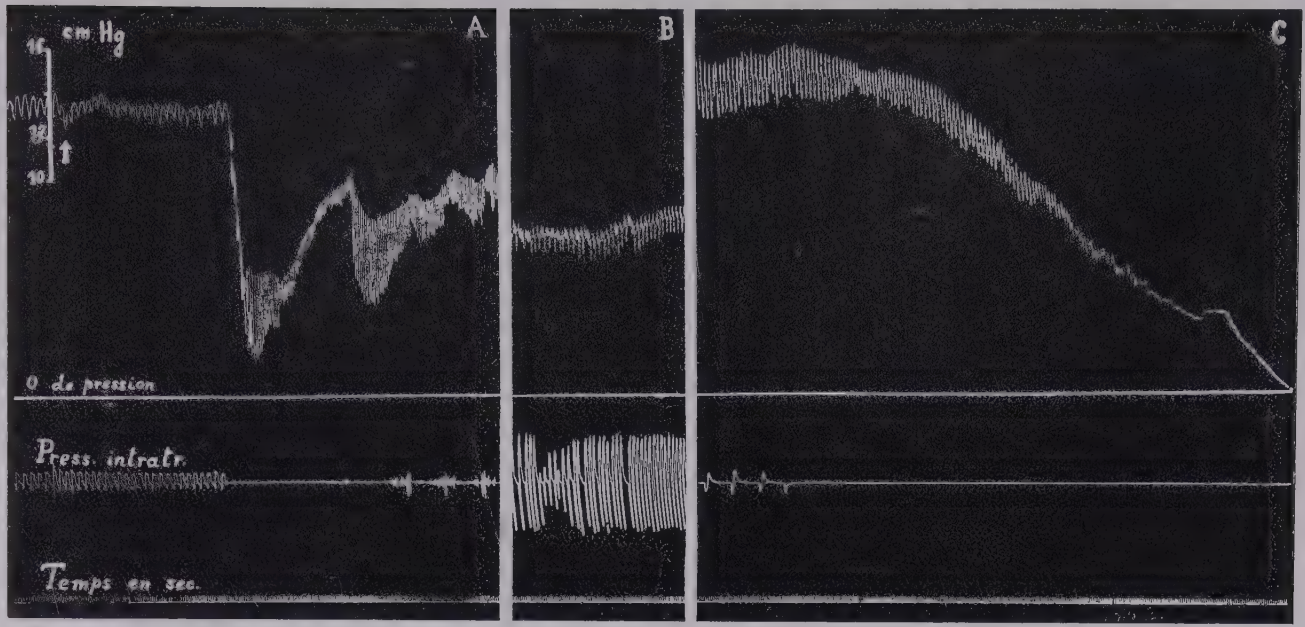


FIG. 3. — *Chien de 12 kg., chloralosé. Effets tensionnels et respiratoires de la perfusion lente d'une solution huileuse à 2 % de benzoquinone.*

Entre A et B, 27 min.; entre B et C, 8 min.

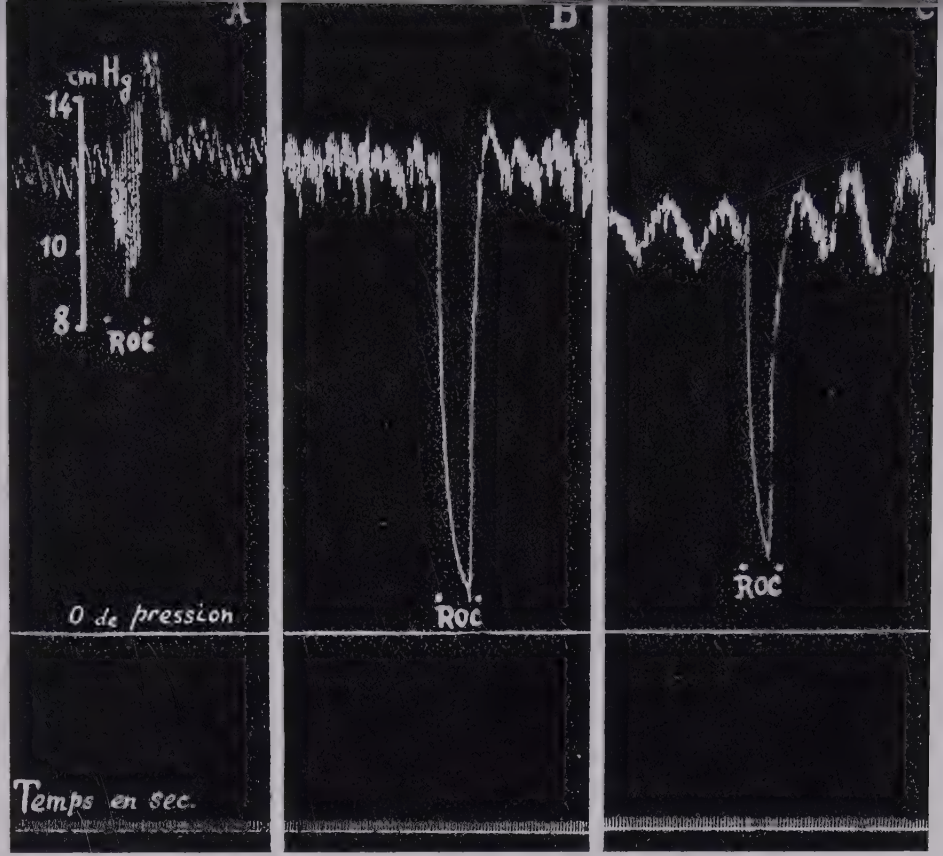


FIG. 4. — *Chien de 8,5 kg., chloralosé. Etude des variations du R. O. C. au cours de la perfusion lente d'une solution huileuse de benzoquinone.*

En A : Avant perfusion.
En B : Après 11 minutes de perfusion.
En C : Après 30 minutes de perfusion.

TOLUQUINONE

La toluquinone a été injectée sous forme de solution à 2 % dans l'huile d'olive neutralisée. Moins d'une minute après le début des injections, nous avons enregistré une chute parfois considérable de la pression artérielle, chute qui persiste 1 à 2 minutes; la valeur de la pression remonte par la suite et nous avons noté durant cette période un accroissement sensible de la différentielle; la pression se maintient alors approximativement en palier.

La respiration est très touchée par la toluquinone; dès l'injection, la fréquence des mouvements respiratoires est fortement accrue tandis que l'amplitude est diminuée; le rythme respiratoire, toujours modifié, devient assez irrégulier. Nous avons noté dans certains cas de courtes apnées en début de perfusion. L'amplitude des mouvements respiratoires va diminuant vers la fin de l'expérimentation, conduisant à une apnée définitive qui précède toujours de quelques minutes (2 à 4) l'arrêt du cœur.

Nous avons suivi au cours de la perfusion, les réponses réflexes à la compression des globes oculaires et à l'occlusion des carotides. Ces deux réponses ne paraissent pas sensiblement perturbées par l'administration de la toluquinone.

L'autopsie permet d'observer une action manifeste de ce produit vis-à-vis de l'appareil respiratoire; les poumons sont congestionnés. Le sang, prélevé aussitôt après la mort, est difficilement coagulable et le sérum coloré.

La dose toxique de toluquinone a été déterminée sur quatre chiens mâles et femelles de poids variant entre 9 et 15 kg. Les quantités injectées sont comprises entre 0,038 et 0,050 g./kg. d'animal pour des durées de perfusion allant

de 21 à 64 minutes. La dose toxique moyenne peut donc être considérée comme voisine de 0,042 g./kg. d'animal.

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
43	♀	9	21	0,040
44	♂	11	51	0,038
45	♂	10	64	0,050
46	♂	15,5	59	0,040

Il n'a pas été possible de mettre en évidence une influence de la toluquinone sur les valeurs de l'azotémie et de la cholestérolémie. Seule la glycémie est perturbée, sa valeur étant considérablement accrue à la mort de l'animal.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.

Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.

Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	43	44	45	46
Glycémie en g./l. sang	1 — 1,05 3 — 1,32	1 — 1,00 2 — 1,16 3 — 1,90	1 — 0,90 2 — 1,20 3 — 1,50	1 — 0,82 2 — 1,00 3 — 1,24
Taux de l'*urée sanguine* en g./l. sang	1 — 0,55 3 — 0,55	1 — 0,60 2 — 0,60 3 — 0,60	1 — 0,75 2 — 0,70 3 — 0,75	1 — 0,50 2 — 0,50 3 — 0,50
Cholestérol total en g./l. sérum	1 — 1,60 3 — 1,65	1 — 1,30 3 — 1,35	1 — 1,30 3 — 1,27	1 — 1,53 3 — 1,51

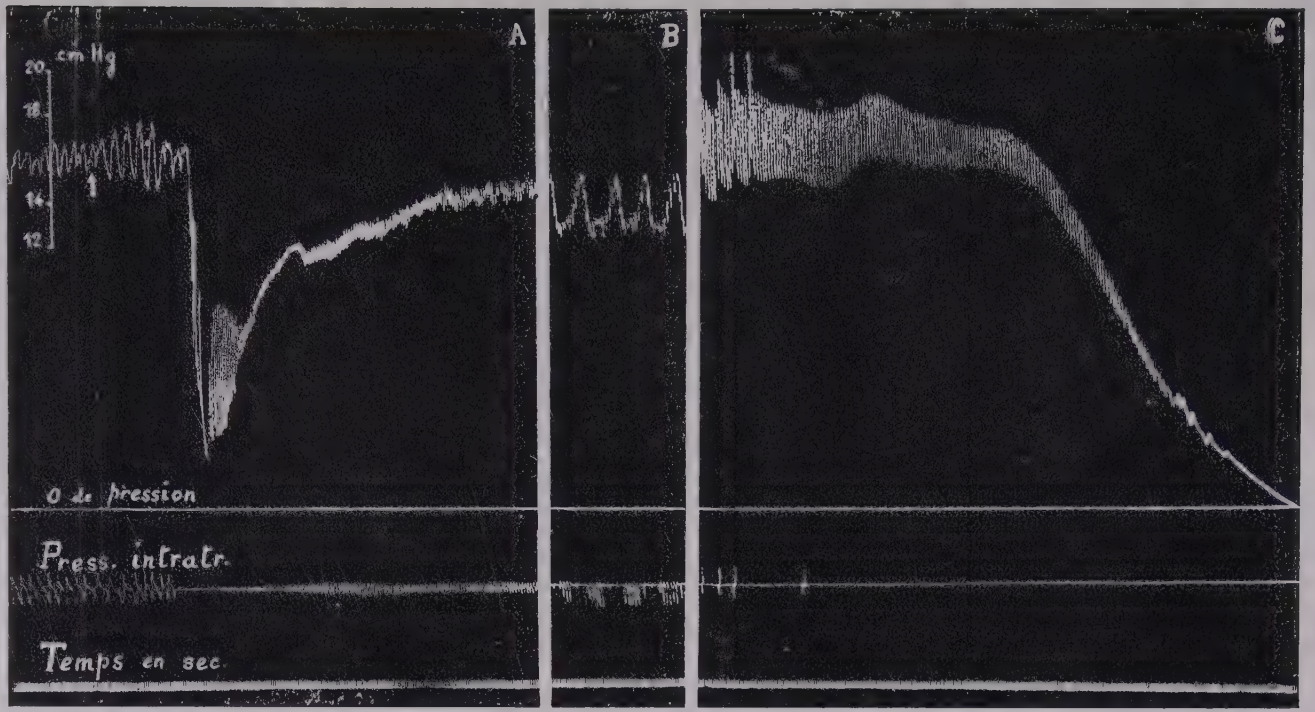


FIG. 5. – *Chien de 11 kg., chloralosé. Action de la toluquinone. Effondrement initial de la pression. Augmentation de la fréquence et diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires.*

Entre A et B, 25 min.; entre B et C, 16 min.

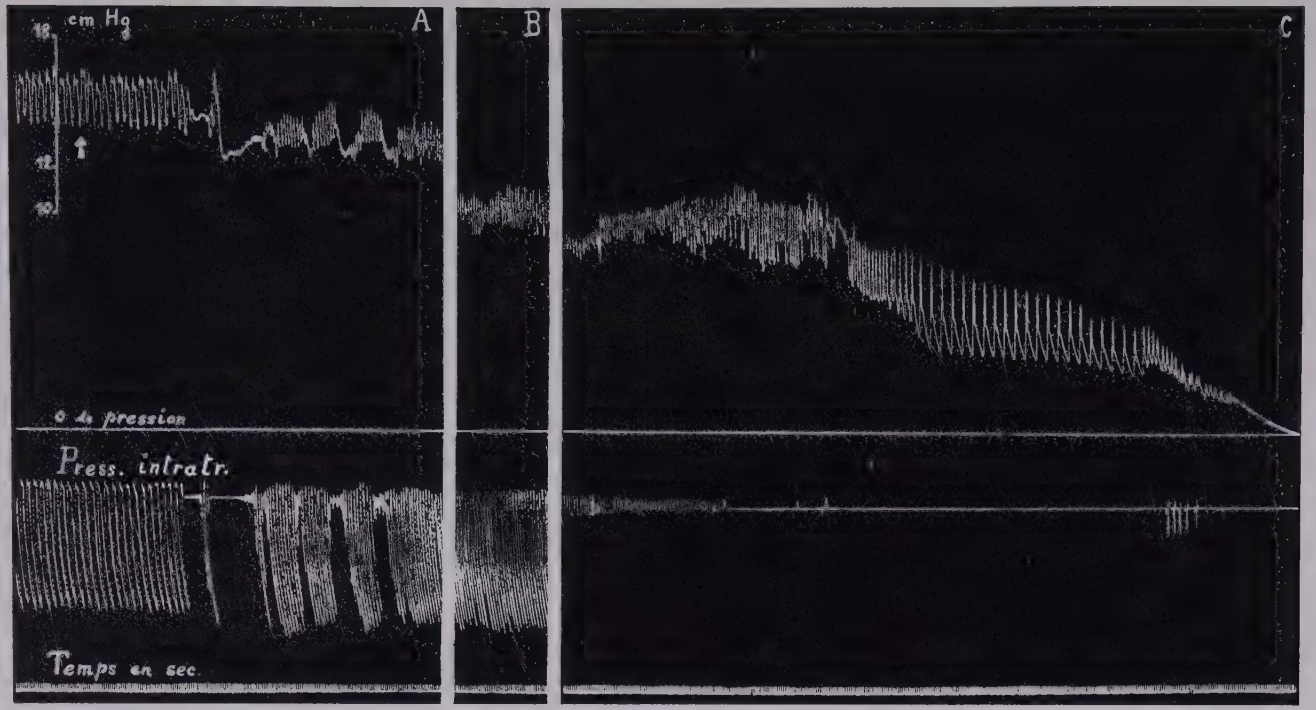


FIG. 6. — *Chien de 15,500 kg., chloralosé. Perfusion de toluquinone. Abaissement progressif de la pression centrale; l'arrêt de la respiration précède l'arrêt du cœur.*

Entre A et B, 5 min.; entre B et C, 43 min.

ISOPROPYLQUINONE

L'isopropylquinone, administrée au chien, en solution huileuse de concentration 3 %, détermine un abaissement progressif et lent de la pression artérielle, s'accompagnant dans certains cas d'une légère augmentation de l'élément variable de cette pression. Dans les derniers instants de la perfusion, nous avons constaté une phase hypertensive parfois intense, en relation avec l'arrêt des mouvements respiratoires.

L'appareil respiratoire est nettement touché dès le début de l'injection et cette atteinte se traduit par une polypnée. L'arrêt de la respiration précède toujours de deux à quatre minutes l'arrêt du cœur.

Les réponses à la compression des globes oculaires et à l'occlusion des carotides primitives, ne sont pas modifiées au cours de l'intoxication.

La perfusion provoque dans certains cas une agitation de l'animal faisant croire au réveil du sujet; cette agitation disparaît ensuite spontanément.

L'atteinte des centres respiratoires est signée à l'autopsie par la présence de foyers de congestion sur les poumons, ce qui peut expliquer l'écoulement de bave, dans les derniers moments de l'animal.

La toxicité de l'isopropylquinone a été déterminée sur cinq chiens mâles et femelles de 6 à 11 kg. Les doses ont varié de 0,064 à 0,083 g./kg. d'animal et les durées de perfusion s'étagent entre 61 et 84 minutes. La dose toxique moyenne s'établit aux environs de 0,079 g./kg. d'animal.

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
80	♂	7	84	0,064
85	♂	11	75	0,083
86	♂	11	61	0,082
87	♂	5,5	61	0,082
88	♀	6	63	0,082

Les variations possibles de la glycémie, de l'azotémie et de la cholestérolémie ont été régulièrement suivies. A la mort de l'animal, le sang, très noir, coagule difficilement et le sérum apparaît coloré; la valeur de la glycémie est alors approximativement doublée.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.
Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.
Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	80	85	86	87	88
Glycémie en g./l. sang	1 — 1,00	1 — 1,00	1 — 1,00	1 — 0,75	1 — 1,15
	2 — 1,15	2 — 1,30	2 — 0,85		2 — 1,50
	3 — 2,00	3 — 1,60	3 — 1,30	3 — 2,50	3 — 2,65
Taux de l'*urée sanguine* en g./l. sang	1 — 0,40	1 — 0,40	1 — 0,44	1 — 0,45	1 — 0,21
	2 — 0,50	2 — 0,40	2 — 0,43		2 — 0,21
	3 — 0,45	3 — 0,40	3 — 0,45	3 — 0,45	3 — 0,25
Cholestérol total en g./l. sérum	1 — 1,63	1 — 2,22	1 — 1,47	1 — 1,60	1 — 1,08
	2 — 1,44	2 — 2,01	2 — 1,51		2 — 1,08
	3 — 0,92	3 — 1,99	3 — 1,47	3 — 1,70	3 — 1,33

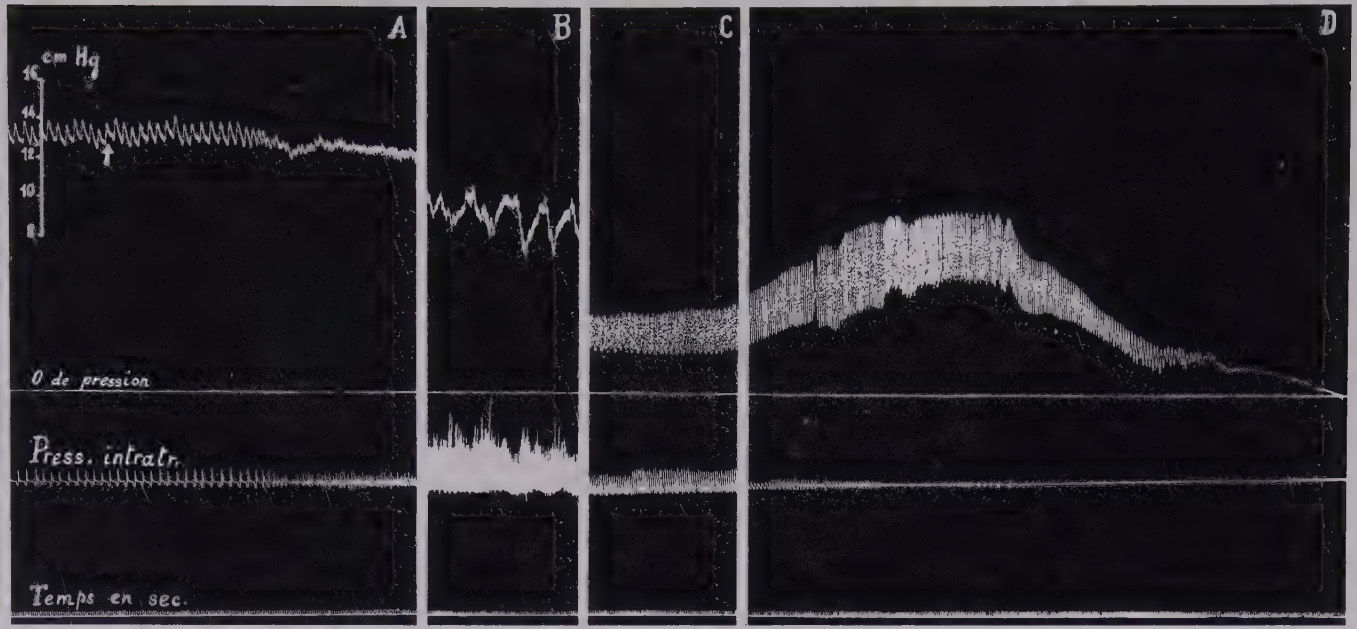


FIG. 7. — *Chien de 6 kg., chloralosé. Action de l'isopropylquinone en solution huileuse. Chute continue de la pression artérielle, accélération de la respiration : l'arrêt respiratoire précède l'arrêt cardiaque.*

Entre A et B, 33 min.; entre B et C, 12 min.; entre C et D, 6 min.

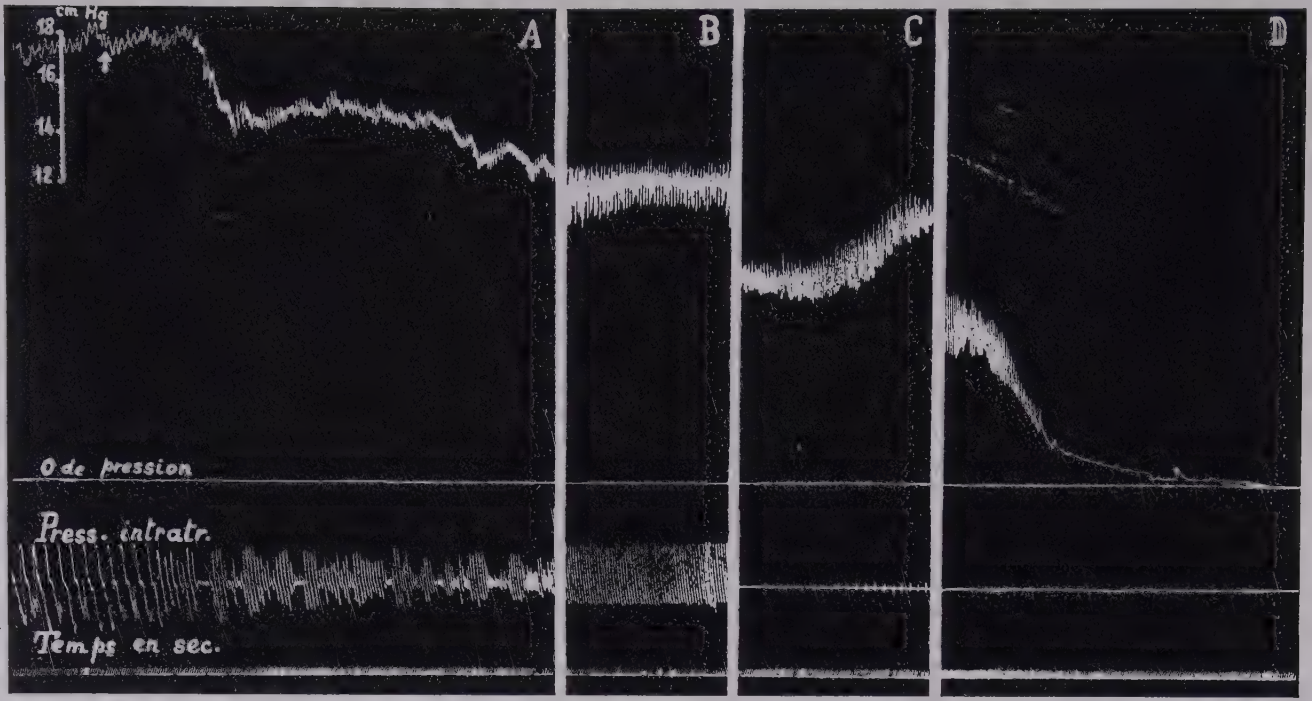


FIG. 8. — *Chien de 7 kg., chloralosé. Effets de la perfusion lente d'une solution huileuse d'isopropylquinone.* Entre A et B, 25 min.; entre B et C, 49 min.; entre C et D, 2 min.

THYMOQUINONE

La thymoquinone, à la concentration de 10 % dans l'huile d'olive neutralisée, détermine des modifications tensionnelles et cardiaques assez semblables à celles observées avec les autres quinones.

La pression centrale s'effondre en début de perfusion pour reprendre ensuite une valeur intermédiaire par rapport à son niveau primitif; elle présente des variations régulières affectant l'allure des courbes de tonicité. Il ne semble pas y avoir une action intense du produit sur les centres vaso-presseurs, car la pression moyenne ne varie guère par la suite. La réaction du cœur est par contre extrêmement nette; elle se manifeste par un renforcement des contractions, accompagné de bradycardie compensatrice. Dans une seconde période de l'intoxication, nous avons assisté à la chute lente et régulière de la pression. Cette hypotension va se précisant pour se stabiliser dans la période subterminale. L'amplitude de la différentielle s'atténue tout en gardant une valeur supérieure à celle enregistrée sur l'animal normal. En fin d'expérimentation nous avons observé, comme d'habitude, des décharges d'adrénaline qui se traduisent graphiquement par de fortes oscillations allant jusqu'à 10 cm. de mercure et une hypertension bien marquée, rapidement suivie de l'effondrement terminal.

Dès les premières minutes de la perfusion, l'atteinte des centres respiratoires se manifeste par une polypnée et plus souvent encore par l'apparition d'un rythme périodique (succession de salves de 4 ou 5 inspirations). Dans tous les cas, la seconde partie de l'intoxication est marquée par une polypnée sans périodicité. L'animal respire de plus en plus difficilement et nous avons assisté dans la dernière

phase, à l'extinction progressive des mouvements, aboutissant à l'apnée mortelle.

L'occlusion temporaire des carotides primitives et la compression des globes oculaires, pratiquées à intervalles fixes, déterminent des réponses qui vont s'affaiblissant au cours de l'administration du produit.

La plupart des sujets mis en expérience ont rejeté un liquide spumeux par les voies nasale et trachéale peu avant la mort. A l'autopsie, les poumons fortement colorés en jaunes apparaissent congestionnés.

Huit chiens ont été utilisés pour la détermination de la dose toxique moyenne qui apparaît voisine de 0,086 g./kg. d'animal. Les quantités injectées varient de 0,040 à 0,114 g./kg. d'animal pour des durées de perfusion comprises entre 32 et 90 minutes.

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
97	♂	10,5	85	0,114
18	♂	15	61	0,086
96	♀	9,5	80	0,100
20	♂	13	87	0,093
21	♀	9	75	0,040
32	♀	16	75	0,110
33	♂	10	90	0,080
34	♀	16	32	0,068

Les analyses biologiques effectuées pour quelques animaux n'ont mis en évidence que des variations de la glycémie.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.

Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.

Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	96	97
Glycémie en g./l. sang	1 — 1,10 2 — 1,15 3 — 3,12	1 — 0,58 2 — 1,05 3 — 4,82
Taux de l'*urée sanguine* en g./l. sang	1 — 0,45 2 — 0,45 3 — 0,52	1 — 0,25 2 — 0,26 3 — 0,25
Cholestérol total en g./l. sérum	1 — 0,97 2 — 1,14 3 — 1,32	1 — 1,24 2 — 1,22 3 — 1,22

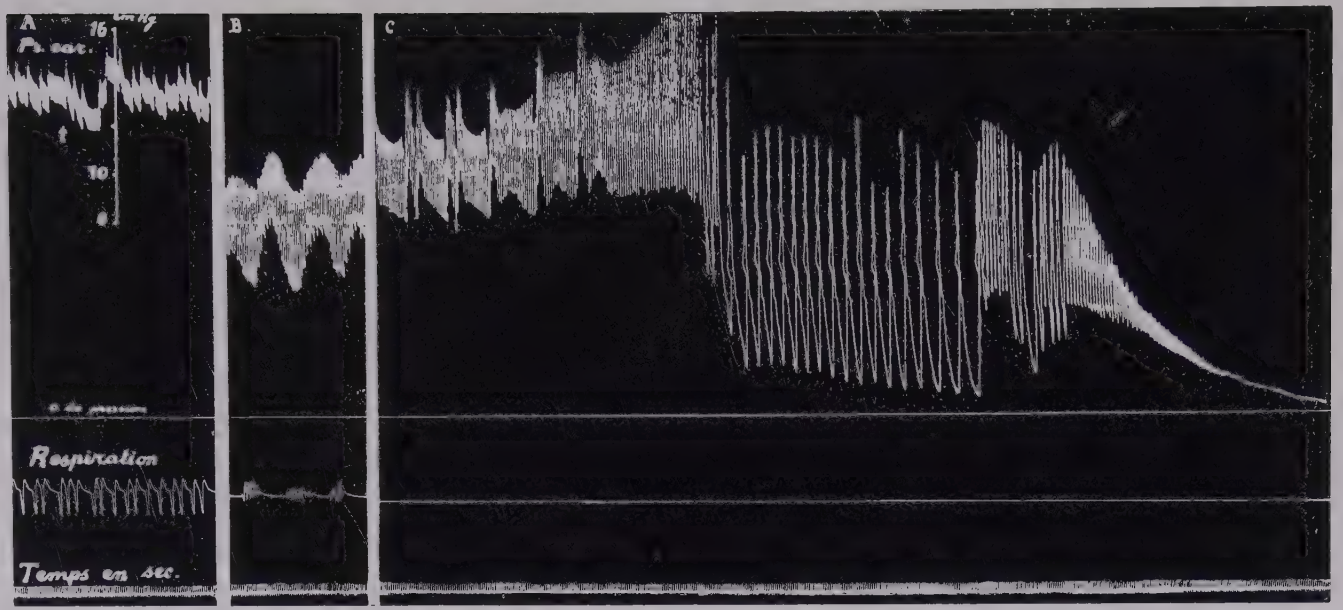


FIG. 9. *Chien de 9 kg., chloralosé. La thymoquinone influence la respiration et la pression artérielle, augmentant considérablement l'élément variable de cette pression.*

Entre A et B, 3 min.; entre B et C, 30 min.

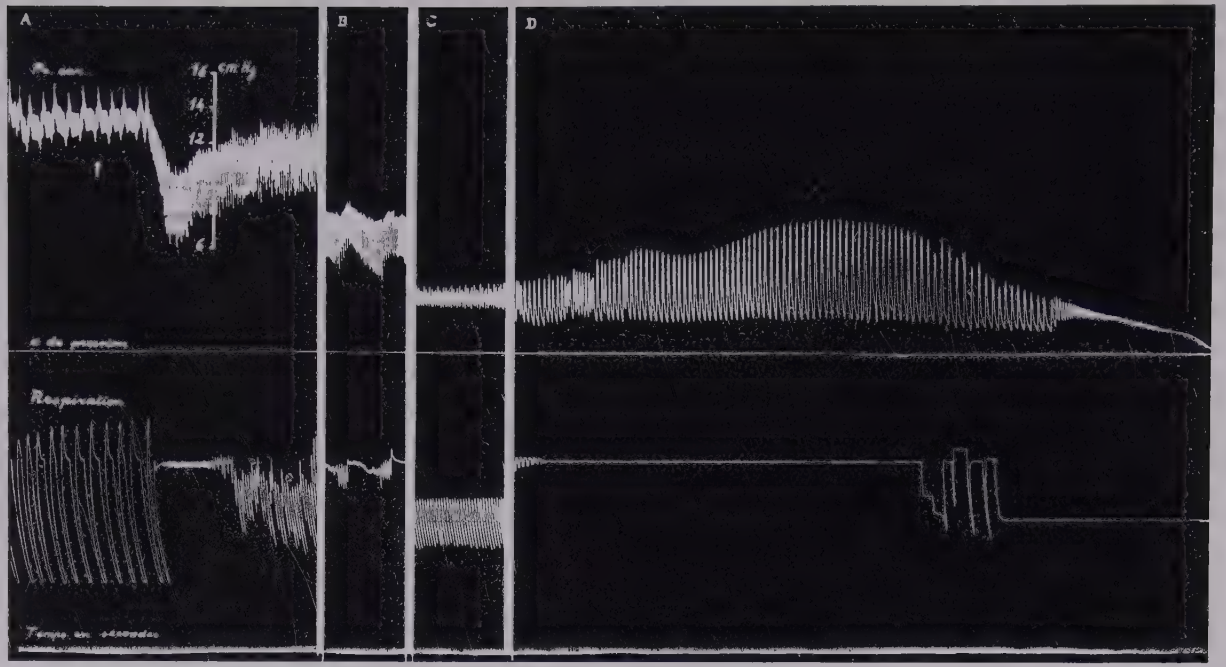


FIG. 10. — *Chien de 10 kg., chloralosé. Atteinte des centres vasomoteurs et respiratoires, par perfusion d'une solution huileuse de thymoquinone.*

Entre A et B, 49 min.; entre B et C, 39 min.; entre C et D, 9 min.

NAPHTOQUINONE

La naphtoquinone, en solution à 1 % dans l'huile d'olive neutralisée, a été injectée dans la saphène du chien chloralosé.

Quelques secondes à peine après le début de la perfusion, nous avons enregistré une diminution sensible de la pression carotidienne. Cette chute se poursuit lentement et progressivement. Aux doses moyennes, la pression est déprimée et demeure à un niveau assez bas jusqu'à la phase préterminale. Nous avons noté un accroissement net et souvent considérable de l'élément variable de cette pression et cela durant toute l'expérimentation. La phase mortelle de l'intoxication est annoncée par des décharges adrénaliniques auxquelles le cœur réagit encore énergiquement. Le ralentissement du rythme cardiaque n'apparaît que dans les derniers instants, accompagné d'un effondrement de la pression centrale, effondrement lié à l'arrêt des mouvements respiratoires.

Parallèlement à la perturbation cardiaque, la respiration subit une atteinte manifeste et considérable. L'amplitude des mouvements est diminuée et dans certains cas s'établit une courte apnée. Chez deux chiens s'installe un rythme périodique. Nous avons observé, dans la phase terminale, de brèves apnées prenant peu à peu un caractère plus sérieux et conduisant à un arrêt définitif des mouvements respiratoires; celui-ci précède toujours de une à trois minutes l'arrêt du cœur.

La réponse hypertensive à l'occlusion des carotides perd peu à peu de son intensité; elle est généralement annulée après 20 à 30 minutes de perfusion. Il n'en est pas de

même pour les réflexes oculo-cardiaques dont les réponses ne sont pas modifiées aussi rapidement.

Les dix dernières minutes de l'expérimentation sont marquées par un fort écoulement nasal et une bave blanche et consistante. A l'autopsie, les poumons sont congestionnés et jaunes. Cette localisation du produit est à rapprocher de l'action particulièrement nette de la naphtoquinone sur les centres respiratoires, et des signes caractéristiques d'œdème aigu du poumon qui ont marqué les derniers moments de l'animal. Par ailleurs, prélevé aussitôt après la mort, le sang, très noir, coagule assez difficilement.

La détermination de la dose toxique moyenne, qui est apparue voisine de 0,028 g./kg. d'animal, a nécessité la mise en expérience de six chiens mâles et femelles de 7 à 12 kg. Les quantités injectées ont atteint des valeurs comprises entre 0,021 et 0,031 g./kg. d'animal pour des durées de perfusion allant de 19 à 64 minutes.

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
37	♂	10,5	19	0,030
38	♂	12	44	0,030
39	♀	7	64	0,031
40	♂	9	38	0,021
41	♂	12	60	0,028
42	♀	12	59	0,028

Au cours de l'expérimentation, nous avons étudié quelle pouvait être l'influence de la naphtoquinone au point de vue biologique; seule la glycémie varie.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.

Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.

Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	37	38	39	40
Glycémie en g./l. sang	1 — 1,24 3 — 1,24	1 — 0,78 3 — 1,00	1 — 0,82 2 — 0,86 3 — 1,82	1 — 1,00 3 — 1,58
Taux de l'*urée sanguine* en g./l. sang	1 — 0,45 3 — 0,45	1 — 0,40 3 — 0,40	1 — 0,40 2 — 0,35 3 — 0,35	1 — 0,45 3 — 0,55
Cholestérol total en g./l. sérum	1 — 1,90 3 — 1,90	1 — 1,35 3 — 1,35	1 — 1,20 2 — 1,18 3 — 1,21	1 — 1,95 3 — 1,90

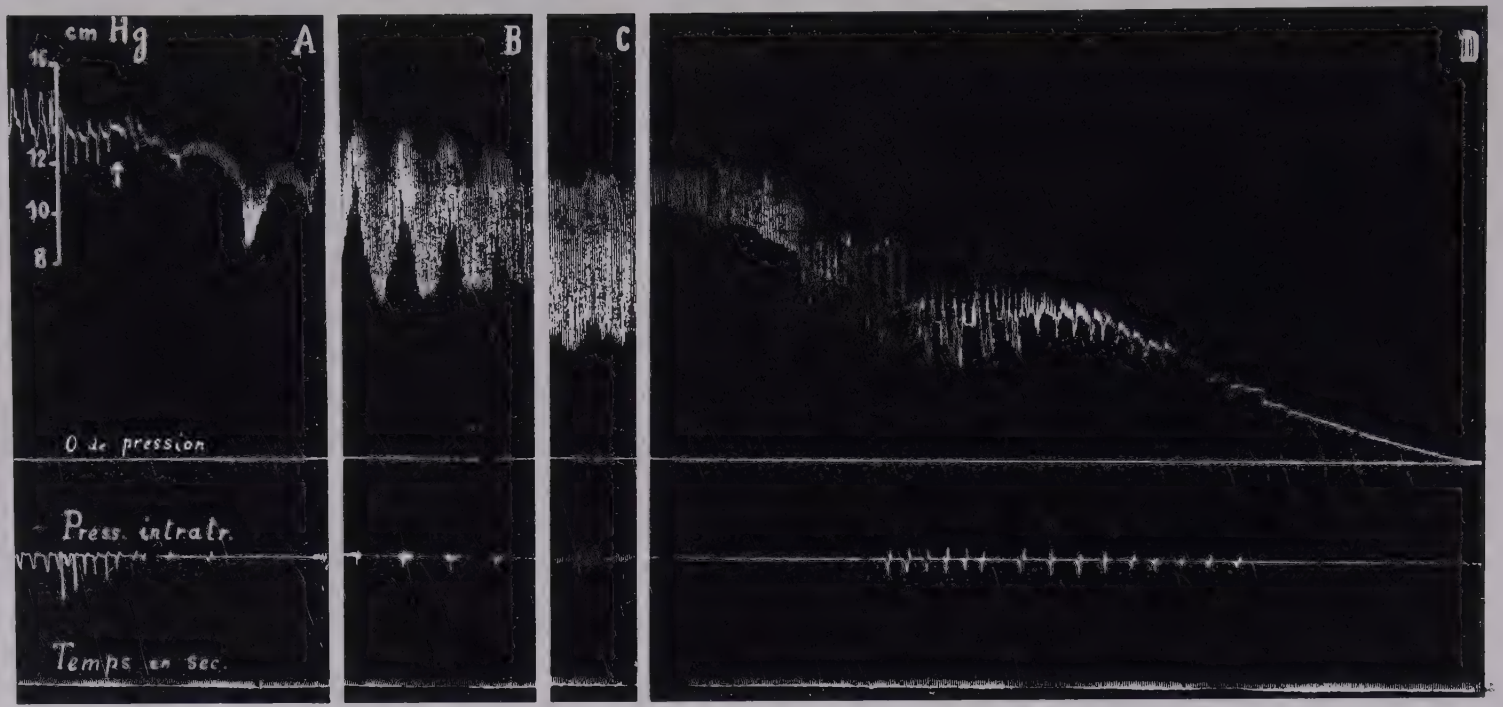


FIG. 11. — *Chien de 12 kg., chloralosé. Action de la naphtoquinone : diminution progressive de la valeur de la pression centrale, accompagnée de très fortes oscillations différentielles. La respiration est fortement touchée.*

Entre A et B, 2 min.; entre B et C, 22 min.; entre C et D 24 min.

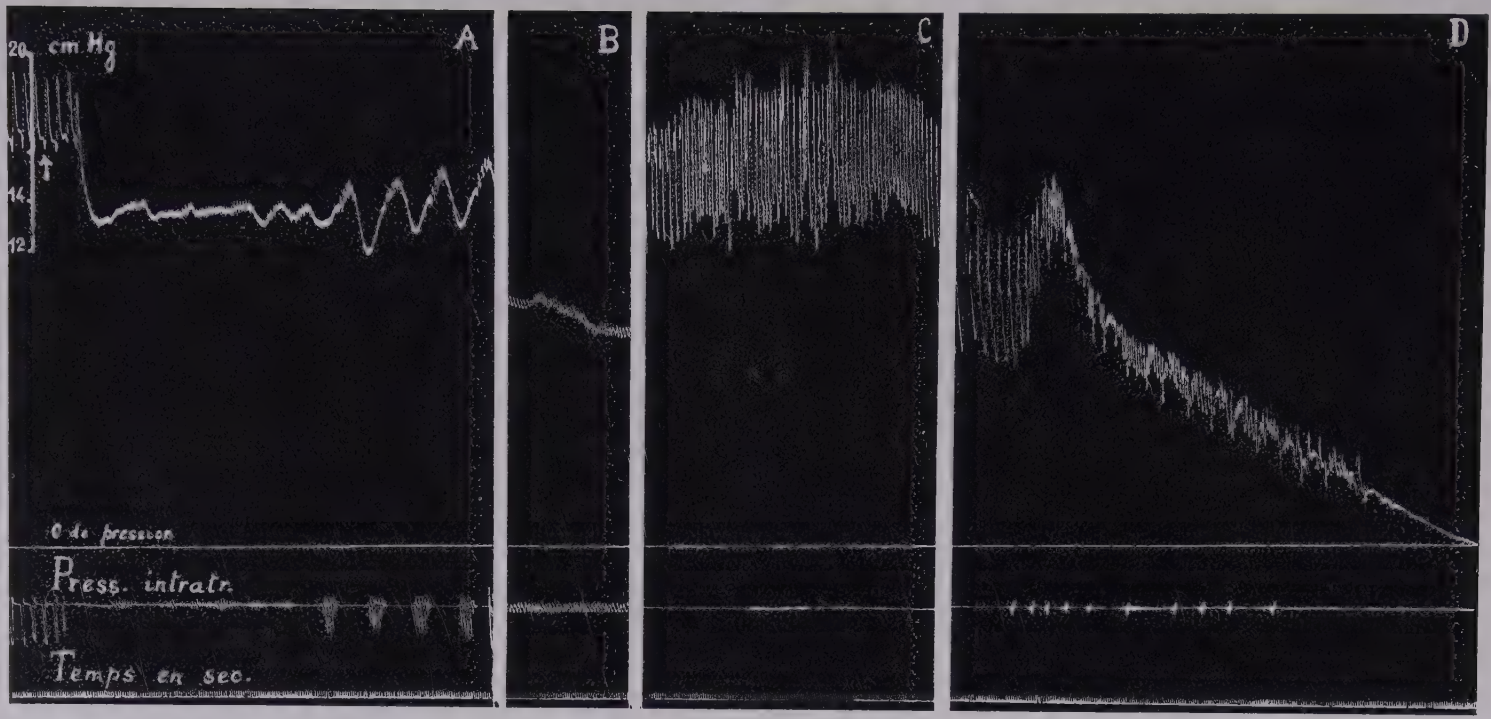


FIG. 12. — *Chien de 12 kg., chloralosé. Perfusion d'une solution huileuse de naphtoquinone : sensible dépression cardiaque et respiratoire.*

Entre A et B, 35 min.; entre B et C, 12 min.; entre C et D, 2 min.

MÉTHYLNAPHTOQUINONE

La méthylnaphtoquinone a été utilisée sous forme de solution huileuse à 2 %.

Son action sur la tension carotidienne se développe assez rapidement et se traduit par une diminution appréciable de la valeur de cette tension. Mais par la suite les centres vaso-presseurs ne sont pas perturbés outre mesure car la pression moyenne ne varie guère. Aux doses subléthales, s'établit une période de nette hypertension. Le cœur, qui ne paraît pas affecté, survit longuement; sollicité par des décharges d'adrénaline d'origine asphyxique, il répond par des contractions violentes qui traduisent le bon état du myocarde (amplitude des oscillations atteignant 5 cm. de mercure). Dès le début de la perfusion, nous avons enregistré un accroissement net et parfois considérable de la différentielle.

La méthylnaptoquinone agit simultanément sur l'appareil vasculaire et sur les centres respiratoires. L'administration du produit déclenche, en effet, dès les premiers instants, une modification du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires, modification qui peut se traduire, soit par une courte apnée, soit par une polypnée. L'atteinte des centres bulbaires persiste durant toute l'intoxication : nous avons observé une polypnée continue (rythme 3 à 4 fois plus rapide) et dans certains cas, l'établissement d'un rythme périodique. Lorsque la dose toxique est atteinte, l'amplitude diminue rapidement et l'apnée mortelle apparaît peu après. Le début de cette apnée précède de deux à quatre minutes l'arrêt du cœur.

L'atteinte des centres nerveux se manifeste au cours de l'intoxication par la diminution de l'intensité des réponses

réflexes à la compression des globes oculaires et à l'occlusion des carotides, diminution aboutissant rapidement à l'abolition presque complète de ces réponses.

L'autopsie révèle la localisation pulmonaire de la méthylnaphtoquinone. Les poumons apparaissent nettement jaunes, crépitants, fortement congestionnés, truffés de foyers hémorragiques, ce qui explique les grandes perturbations respiratoires enregistrées en cours d'expérimentation, ainsi que la production de bave et l'écoulement nasal qui marquent la période prémortelle.

Les six chiens utilisés ont fait ressortir une dose toxique moyenne de 0,046 g./kg. d'animal. Les quantités injectées ont varié, en effet, de 0,026 à 0,055 g./kg. d'animal et les durées de perfusion de 33 à 112 minutes.

NUMÉRO DU CHIEN	SEXE	POIDS DE L'ANIMAL en kg.	DURÉE DE LA PERFUSION en min.	DOSE en g./kg. D'ANIMAL
89	♀	11,5	112	0,053
90	♂	11,5	33	0,026
91	♀	9	62	0,053
92	♂	9	58	0,052
93	♂	10	50	0,037
94	♂	11,5	92	0,055

L'administration de la méthylnaphtoquinone ne perturbe pas les valeurs de l'azotémie, de la cholestérolémie; seule la glycémie apparaît influencée à la mort.

Premier résultat. — Après chloralose et avant perfusion.

Deuxième résultat. — Au milieu de la perfusion.

Troisième résultat. — Aussitôt après la mort.

NUMÉRO DU CHIEN	89	90	91	92	93	94
Glycémie	1 — 0,50	1 — 0,80	1 — 0,95	1 — 1,00	1 — 0,90	1 — 1,30
			2 — 1,82	2 — 1,55	2 — 0,90	2 — 1,40
en g./l. sang	3 — 1,00	3 — 1,60	3 — 2,00	3 — 1,80	3 — 0,90	3 — 1,75
Taux de l'*urée sanguine*	1 — 0,30	1 — 0,42	1 — 0,60	1 — 0,40	1 — 0,54	1 — 0,38
			2 — 0,65	2 — 0,40	2 — 0,51	2 — 0,43
en g./l. sang	3 — 0,33	3 — 0,42	3 — 0,60	3 — 0,40	3 — 0,54	3 — 0,48
Cholestérol total	1 — 1,08	1 — 3,10	1 — 1,80	1 — 0,90	1 — 1.00	1 — 1,33
			2 — 2,40	2 — 0,85	2 — 0,81	2 — 1,36
en g./l. sérum	3 — 1,16	3 — 3,10	3 — 1,95	3 — 0,90	3 — 1,20	3 — 1,43

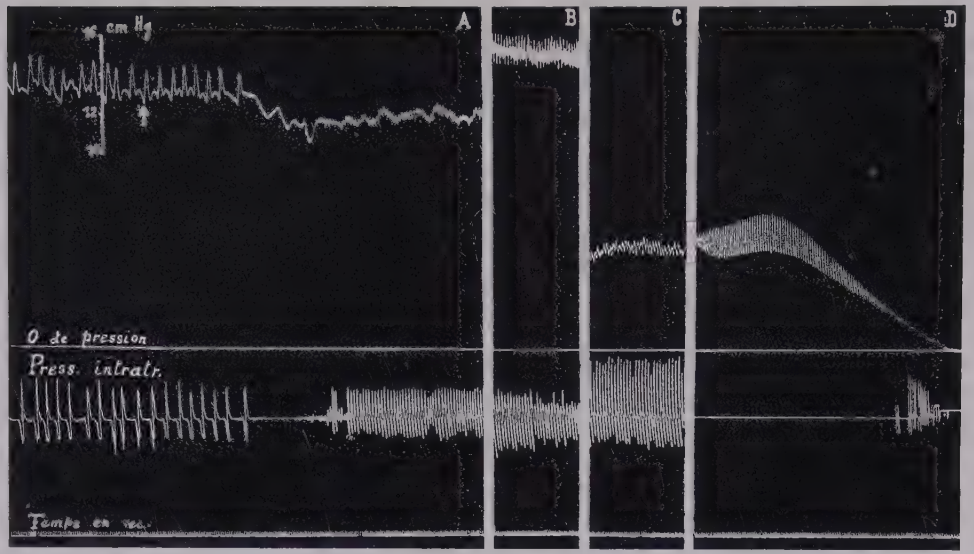


FIG. 13. — *Chien de 9 kg., chloralosé. Effets de la méthylnaphtoquinone sur la pression carotidienne et la respiration.*

Entre A et B, 21 min.; entre B et C, 9 min.; entre C et D, 19 min.

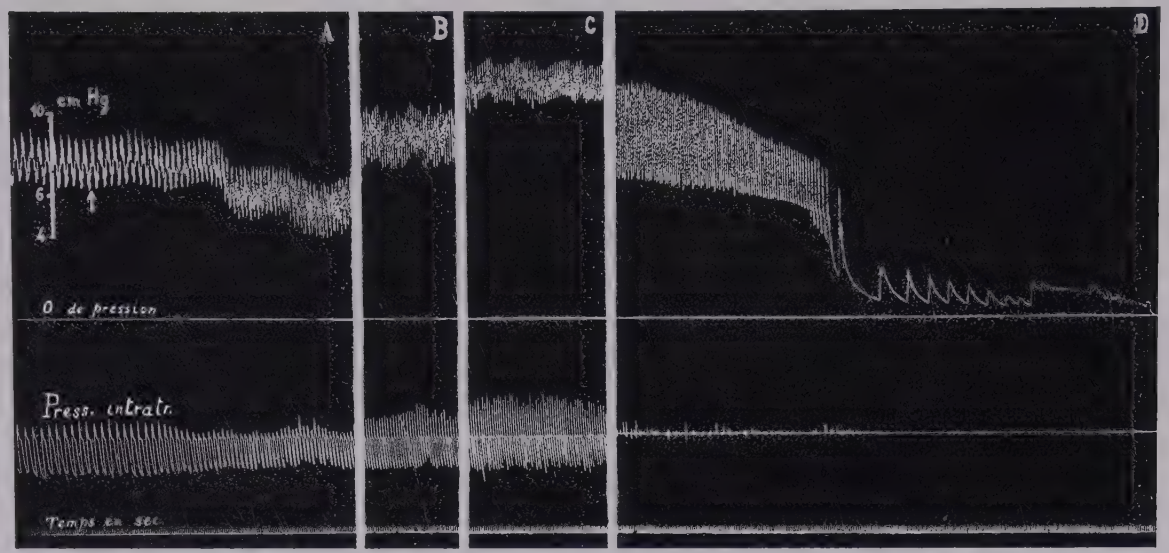


FIG. 14. — *Chien de 9 kg., chloralosé. Influence de la méthylnaphtoquinone sur la tension artérielle et les centres respiratoires.*

Entre A et B, 25 min.; entre B et C, 14 min.; entre C et D, 13 min.

V. TABLEAU RÉCAPITULATIF

La comparaison des doses toxiques de ces paraquinones vis-à-vis des divers animaux mis en expérience fait ressortir une assez grande cohérence des résultats. Les valeurs relativement faibles de ces doses concordent avec celles rencontrées dans la littérature scientifique, dans les rares cas où les auteurs aient procédé à des déterminations systématiques.

PRODUITS INJECTÉS	SOURIS Doses en g./kg. DM J M	SOURIS Doses en g./kg. Dm T M	COBAYES Doses en g./kg. DM J M	COBAYES Doses en g./kg. Dm T M	CHIENS DL en g./kg. (Méthode Tiffeneau 60 min.
Benzoquinone.	0,020	0,040	0,010	0,025	0,045
Toluquinone.	0,010	0,040	0,010	0,050	0,042
Isopropylquinone. . .	0,250	0,400	0,600	1,000	0,079
Thymoquinone.	0,040	0,090	0,050	0,110	0,086
Naphtoquinone.	0,0025	0,010	0,005	0,025	0,0 28
Méthylnaphtoquinone	0,050	0,090	0,050	0,090	0,046

VI. DISCUSSION

Tous les essais sur souris et cobayes démontrent que ces petits animaux non anesthésiés présentent au cours de l'intoxication par les quinones, des symptômes à peu près constants. Ils réagissent violemment à l'injection du produit qui semble développer une action locale douloureuse. Le comportement de l'animal traduit visiblement, dès l'injection, un état de souffrance : il est agité, la respiration subit une atteinte constante et sensible, elle est fortement accélérée. L'autopsie ne révèle pas de lésions anatomiques manifestes; cependant la paroi péritonéale laisse apparaître au point d'injection une tache diffuse, sombre, cyanosée, entourée par une zone congestive. Cette congestion se retrouve aussi au niveau des poumons qui présentent une coloration rose vif.

Dans l'étude pharmacologique effectuée sur les chiens anesthésiés au chloralose, le trait dominant est la similitude des effets tensionnels et respiratoires enregistrés pour toutes les paraquinones essayées. Les microdoses initiales (une fraction de centigramme par kilogramme d'animal) déter-

minent une chute de la pression centrale. Cet abaissement est souvent spectaculaire (benzoquinone, toluquinone, thymoquinone, naphtoquinone) et réduit cette pression à la moitié ou même au tiers de sa valeur initiale, en l'espace d'une minute et souvent de quelques secondes. Cet effet est transitoire, il ne persiste en général que 3 à 4 minutes, la pression retrouvant par la suite une valeur intermédiaire. Dans tous les autres cas, si la chute de la tension sanguine est moins brutale, elle n'en demeure pas moins manifeste et ce, dès les premiers instants de l'agression. La pression centrale, après s'être rétablie à un niveau intermédiaire entre sa valeur initiale et la valeur la plus faible qu'elle ait atteinte, demeure ensuite inchangée durant la majeure partie de la perfusion. Le myocarde n'est altéré qu'aux doses importantes. Il trouve encore la force de réagir avec vigueur aux décharges d'adrénaline d'origine asphyxique : les graphiques présentent régulièrement, dans leurs portions terminales, de grandes oscillations qui marquent cette phase hypertensive et qui précèdent de quelques minutes l'effondrement de la pression centrale. La chute tensionnelle paraît donc relever surtout d'une vaso-dilatation, dont nous comptons pouvoir étudier ultérieurement le mécanisme. Le fonctionnement de l'appareil respiratoire est toujours fortement atteint par l'administration des paraquinones étudiées. Simultanément à la dépression tensionnelle, apparaissent de courtes apnées ou de profondes modifications respiratoires : diminution de l'amplitude compensée par une augmentation de la fréquence du rythme. Souvent des phases de polypnée s'installent en cours de perfusion. Aux doses toxiques, la respiration s'arrête brusquement, cet arrêt précédant toujours de quelques minutes l'arrêt du cœur. L'arythmie respiratoire est fréquente, mais non constante.

Les réponses à la compression des globes oculaires et à l'occlusion temporaire des carotides primitives s'avèrent en

général diminuées aux doses moyennes et souvent abolies. La benzoquinone fait cependant exception, déterminant une augmentation parfois considérable de l'excitabilité vagale.

En fin d'expérimentation, des signes pouvant traduire un œdème aigu du poumon sont souvent apparus : une bave visqueuse et spumeuse, rappelant parfois des blancs d'œufs montés en neige, encombre la gueule et la trachée. Un écoulement nasal fluide se manifeste fréquemment. Dans tous les essais, l'autopsie révèle une intense congestion de l'appareil respiratoire. Le parenchyme pulmonaire est taché de nombreux foyers hémorragiques : sa coloration nettement jaune, dans les essais avec la thymoquinone, la naphtoquinone et la méthylnaphtoquinone, met en lumière la polarité des quinones vis-à-vis de ce tissu. Le sang, recueilli aussitôt après la mort, est toujours très noir et fluide. Il coagule avec difficulté; il est, en effet, reconnu qu'aux fortes doses, la méthylnaphtoquinone en particulier, gêne la coagulation [71], alors qu'à faible dose elle possède une réelle activité antihémorragique. Le sérum que l'on sépare alors apparaît coloré, à l'inverse de celui des autres échantillons sanguins prélevés en cours de perfusion.

Nous n'avons noté aucune variation notable de l'azotémie ou de la cholestérolémie au cours des stades successifs de l'intoxication par les paraquinones.

Les variations de la glycémie posent un problème difficile à résoudre. Nassi [81] et Pugliesi [88] ont attribué, ainsi que nous l'avons déjà rapporté, un net pouvoir hyperglycémiant aux substances voisines de la vitamine K et à la vitamine K elle-même; cette hyperglycémie s'expliquerait par l'état d'hypersympathicotonie, créé par la stimulation directe des surrénales. Nassi [81] admet que l'hyperglycémie résulte d'une mobilisation des réserves glycogéniques. Au cours de nos essais, nous avons discerné deux stades

dans les variations de la glycémie; en début d'intoxication (pendant environ 30 minutes), les variations de la glycémie sont nulles ou faibles, généralement orientées vers un accroissement très léger; en fin d'intoxication, il y a toujours hyperglycémie : si l'on prélève du sang immédiatement après la mort, on observe toujours des taux de sucre très élevés (la glycémie initiale est parfois plus que doublée).

Afin d'éliminer toute interférence exogène dans la discussion des réponses biologiques ou chimiques à l'action agressive des paraquinones, il était nécessaire de rechercher, comme nous l'avons déjà signalé en début de l'étude toxicologique et pharmacodynamique effectuée sur chiens, l'influence spécifique que pourrait avoir le solvant des paraquinones auquel nous avons eu recours régulièrement pendant nos essais. Ce solvant, l'huile d'olive neutralisée, est considéré comme inerte; il nous a paru cependant utile de vérifier les effets provoqués par l'injection par voie intraveineuse d'huile d'olive neutralisée, aux doses maxima utilisées et à la vitesse habituelle de nos injections. Nous avons observé, dans de telles conditions, que l'administration intraveineuse d'huile d'olive n'exerce aucune influence sur le taux de l'azotémie, remarque déjà effectuée au laboratoire par Caujolle, Franck et Stanislas [29] sur un assez grand nombre de sujets, mis en expérience dans des conditions identiques aux nôtres, lors des travaux de ces auteurs sur la toxicité des éthers de thymyle et de carvacryle. Nous avons observé que l'injection intraveineuse lente et continue d'huile d'olive ne modifie pas sensiblement le taux de la glycémie, par contre l'injection brutale déclenche des phénomènes asphyxiques au cours desquels le sujet passe rapidement en état d'hyperglycémie : mais pour que ces phénomènes apparaissent, encore faut-il pratiquer des injections brutales d'huile, ce qui n'a jamais été le cas au cours de nos essais avec les paraquinones.

Nous pensons donc que, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, les modifications de la glycémie envisagées, en fin de perfusion, sont liées à des phénomènes asphyxiques, dans lesquels le solvant huileux n'a qu'une part spécifique négligeable. Les paraquinones étudiées, sans influence à faibles doses sur la glycémie, deviennent à dose léthale hyperglycémiantes, sans doute en raison des décharges d'adrénaline provoquées par l'asphyxie finale qu'elles déterminent.

Cette hypothèse trouve sa vérification dans les quelques dosages, effectués pour certains chiens, dix minutes environ avant la mort :

Glycémie en grammes par litre de sang.

Chien n° 94.....	1,40
Chien n° 96.....	1,02
Chien n° 97.....	2,70

Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues, pour ces mêmes animaux, aussitôt après la mort :

Respectivement : 1,75 - 3,12 - 4,82.

Malgré la nette polarité des quinones, vis-à-vis de l'appareil pulmonaire, ces substances ne paraissent pas être éliminées rapidement par cette voie. Dans des expérimentations avec d'autres substances ayant une polarité semblable, telles les essences végétales et certaines cétones cyclaniques [30], la rapidité d'élimination a été mise en évidence par le fait que la dose toxique est fonction du rythme de perfusion: cette dose est d'autant plus élevée que l'injection est pratiquée plus lentement, l'élimination partielle du produit s'effectuant simultanément. Il n'en est pas de même avec les paraquinones : lorsque le seuil, qui s'est avéré toxique, est atteint, la mort survient, indépendamment du rythme d'injection.

CONÇLUSIONS

I

Les paraquinones considérées possèdent toutes une toxicité nette, mais d'intensité variable pour la souris, le cobaye et le chien.

1° *Par voie intrapéritonéale* chez la souris et le cobaye :

— La benzoquinone et la toluquinone présentent des toxicités très voisines et notablement supérieures à celle de l'isopropyl paraquinone : tout se passe comme si le groupement isopropyl amortissait considérablement l'agressivité de la benzoquinone;

— La toxicité de la thymoquinone, très nettement supérieure à celle de l'isopropylquinone, est inférieure à celles de la benzoquinone et de la toluquinone; ainsi l'isopropylation amortit la toxicité de la toluquinone, mais dans une mesure limitée;

— La paranaphtoquinone présente une toxicité très élevée, qui ne se retrouve pas avec la méthylparanaphtoquinone;

— Les quotients des doses toxiques ou léthales par le poids moléculaire de chacune des paraquinones étudiées, permettent de classer ces paraquinones suivant leurs toxicités moléculaires relatives décroissantes dans l'ordre suivant :

SOURIS

DM J M		Dm T M	
Naphtoquinone.	1,0	Naphtoquinone.	1,0
Toluquinone.	5,2	Toluquinone.	5,2
Benzoquinone.	11	Benzoquinone.	5,8
Thymoquinone.	15	Méthylnaphtoquinone.	8,3
Méthylnaphtoquinone.	18	Thymoquinone.	8,7
Isopropylquinone. . . .	105	Isopropylquinone. . . .	42

COBAYES

DM J M		Dm T M	
Naphtoquinone.	1,0	Naphtoquinone.	1,0
Toluquinone.	2,6	Benzoquinone.	1,4
Benzoquinone.	2,9	Toluquinone.	2,6
Méthylnaphtoquinone.	9,2	Méthylnaphtoquinone.	3,3
Thymoquinone.	9,6	Thymoquinone.	4,2
Isopropylquinone. . . .	126	Isopropylquinone. . . .	42

2° *Par voie intraveineuse,* chez le chien, les toxicités des quinones benzéniques étudiées sont voisines. Le groupement isopropyl diminue la toxicité de la benzoquinone et de la toluquinone dans des proportions similaires.

La naphtoquinone est la plus toxique de toutes les paraquinones considérées; tandis que la méthylation de la ben-

zoquinone influe peu sur sa toxicité, la méthylation de la naphtoquinone a pour effet de diminuer son agressivité, mais, vis-à-vis du chien, cette diminution est moins notable qu'à l'égard de la souris et du cobaye.

Les quotients des doses léthales (durée de perfusion : 1 heure) par le poids moléculaire de chacune des paraquinones étudiées permettent de classer ces quinones suivant leur toxicité moléculaire relative décroissante pour le chien dans l'ordre suivant :

Naphtoquinone.	1,00
Méthylnaphtoquinone.	1,49
Toluquinone.	1,92
Benzoquinone.	2,32
Thymoquinone.	2,92
Isopropylquinone.	2,93

II

L'analyse des effets déterminés par les paraquinones benzéniques et naphtaléniques administrées par voie intraveineuse au chien chloralosé met en évidence des actions puissantes sur l'appareil cardiovasculaire et sur l'appareil respiratoire.

1° De petites quantités de paraquinones déterminent une chute de la tension, rapide et souvent d'une intensité considérable; cette chute est transitoire : peu à peu, malgré les apports continus de quinone, la tension remonte sans jamais cependant recouvrer sa valeur initiale. Cette chute de tension paraît liée à un effondrement subit du tonus vasculaire beaucoup plus qu'à une atteinte du myocarde.

2° Lorsque le sujet a reçu des doses subléthales, il présente de l'apnée : à la période asphyxique, l'appareil car-

diovasculaire réagit bien aux décharges d'adrénaline subterminales et la tension remonte nettement.

3° Le rythme respiratoire est perturbé au cours de l'intoxication paraquinonique. Phases d'apnée, ou simplement diminutions d'amplitude avec accélération du rythme, se succèdent lorsque l'intoxication s'établit. Quelquefois, à la phase d'état, des crises de polypnée, avec accroissement de l'amplitude, ont été observées.

L'apnée définitive précède toujours de quelques minutes l'arrêt terminal du cœur.

De multiples signes d'œdème pulmonaire aigu se manifestent au cours de l'intoxication; à l'autopsie, le poumon apparaît toujours fortement congestionné.

4° Le tonus sympathique et la réflectivité parasympathique sont généralement diminués. Seule la parabenzoquinone tend à accroître l'intensité du réflexe oculocardiaque.

III

En résumé : Les paraquinones sont toxiques; leurs effets sont accusés aussi bien sur l'appareil cardiovasculaire que sur l'appareil respiratoire. Toutes les paraquinones présentent une grande homogénéité d'action dans leurs effets pharmacodynamiques fondamentaux : chute tensionnelle, altérations du rythme respiratoire, apnée terminale précédant régulièrement l'arrêt du cœur.

QUESTION PROPOSÉE PAR LA FACULTÉ :

SUR LA DISTINCTION EXPÉRIMENTALE

DES PHÉNOMÈNES DE SYNERGIE RENFORÇATRICE

ET DE POTENTIALISATION

DANS LA SÉRIE DES HYPNOTIQUES

Le Président de la thèse,
CAUJOLLE.

Vu, le Doyen.
Pour le Doyen, l'Assesseur,
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 7 juillet 1951.
Le Recteur,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alcalay (W.). — Action de quelques composés naphtoquinoniques sur la tuberculose expérimentale (*Schweiz. Z. Pathol. Bakteriol.*, 1947, **10**, n° 5, 501).

[2] Anfinsen (C. B.). — The inhibitory action of naphtoquinones on respiratory process (*J. Cell. Comp. Physiol. U. S. A.*, 1947, **29**, 323).

[3] Atkins (P.), Ward (J. L.). — The antibacterials effects of analogues of vitamin K (*Brit. J. exp Path.*, 1945, **26**, 120).

[4] Ausbacher (S.), Corwin (W. C.), Thomas (B. G. H.). — Toxicity of menadione, menadiol and esters (*J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1942, **75**, 111).

[5] Ball (E. G.), Anfinsen (C. B.), Cooper (O.). — The inhibitory action of naphtoquinones on respiratory processes (*J. Biol. Chem. U. S. A.*, 1947, **168**, 257).

[6] Bayrac (H.-P.). — Sur une nouvelle quinone : l'isopropylbenzoquinone (*Bull. Soc. Chim.* (3), **13**, 984.

[7] Behal et Phisalix. — La quinone, principe actif du venin de Iulus terrestris (*C. R. Acad. Sci.*, 1900, **131**, 1004).

[8] Bernhauer (K.), Meyer (H.). — Uber die Alkylierung aromatischer Verbindungen (*Monatsh. f. Chemie*, 1929, 53-54, 721; *Centrablatt*, 1930, **1**, 354.

[9] Bertoli (R.), Baratta (P. F.). — Lesioni da aerosol misto d'istamina et vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n^{os} 9-11, 1160).

[10] Bertoli (R.), Baratta (P. F.). — Morte da iniezione di vitamina K nella cavia (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n^{os} 9-11, 1162).

[11] Bertoli (R.), Cavalli (P.). — Pomo istaminico et pomo da vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n^{os} 9-11. 1154).

[12] Bertoli (R.), Lecco (V.). — Azione associata dell'istamina e della vitamina K per aerosol (*Acta. Vitaminol.*, 1949, **3**, n° 3, 102).

[13] Bertoli (R.), Salotto (D.). — Azione del 2-metil-1-4-naftochinone, sulle ulcere sperimentali dello stomaco da istamina (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1949, paru en 1950, **25**, n° 7, 814).

[14] Bertoli (R.), Urbini (B.). — Sull' azione capillarotropa della vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n^{os} 9-11, 1157.

[15] Beyerinck (W.). — Sur la production de quinone par le Streptothrix chromogena et la biologie de ce microbe (*Arch. Neerland. Sci. exact.*, 1900, 2 s., 3, 327.

[16] Briault (R.), Olivier (H.-R.). — Propriétés antibactériennes du 2 méthyl-8-hydroxy-1-4-naphtoquinone (*C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, n^{os} 7-8, 377).

[17] Brissemoret (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **61**, 479.

[18] Brissemoret (A.), Combes (R.). — Contribution à l'étude du rôle biologique des quinones (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, **65**, 497).

[19] Brissemoret (A.), Michaux. — *Bull. Soc. Thérap.*, 1917 (13 juin).

[20] Buccellato (G.), Cascio (G.). — Ricerche sull azione in vitro delle vitamine PP et K isolate ed unite alla streptomicina su alcuni stipiti di bacillo tubercolare (*G. Batteriol. Immunol. Ital.*, 1948, **39**, 313).

[21] Cannava (A.). — « *La Chimica e l'Industria* », 1940, **22**, 317).

[22] Cannava (A.). — Sull'azione ipotensiva dei farmaci sintetici ad attività K vitaminica (*Arch. Farmacol. sper. Sci. Affini. ital.*, 1948, **78**, n° 1, 28).

[23] Cannava (A.). — Sull'attività cardiovasculare del 2-metil-1-4-naftochinone, del 2-metil 1-4-naftoidrochinone e di alcuni esteri di quest'ultimo (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n° 5, 587).

[24] Cannava (A.). — Sull'attività cardiovasculare del dimetil 1-4-naftochinone. I. Parte esperimentale (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, **23**, 68).

[25] Cannava (A.). — Sull'attività cardiovasculare del dimetil 1-4-naftochinone. II. Meccanismo d'azione (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, **23**, 70).

[26] Cannava (A.). — Sull'azione metemoglobinizzante del 2-metil-1-4-naftochinone, del 2-metil-1-4-naftoidrochinone e di alcuni esteri di quest'ultimo (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n° 5, 593).

[27] Cannava (A.)., Cavalleri (L.). — Azione dei farmaci sintetici ad attività K. Vitaminica sul cuore (*Arch. Sci. Med. Ital.*, 1949, **87**, n° 5, 545).

[28] Cannava (A.)., Occhialini (L. U.). — Sull'azione metemoglobinizzante del 2-3-dimetil-1-4-naftochinone (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, **23**, 1041).

[29] Caujolle (F.), Franck (C.), Stanislas (E.). — Communication inédite.

[30] Caujolle (F.), Stanislas (E.), Roux (G.). — Sur la toxicité de la pipériténone (*Ann. pharm. fr.*, 1950, **8**, 349).

[31] Clarck (Th.). — The addition — products of benzo — and of toluquinone (*Am. Chem. J.*, 1892, **14**, n° 8, 553.

[32] Cohn (S.). — Uber das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus. *Inaug.-Diss.* (unter Jaffé), Kœnigsberg, 1893.

[33] Colwell (C. A.), Mac Call (M.). — Studies on the mechanism of antibacterial action of 2-methyl-1-4-naphtoquinone (*Science* (*N. Y.*), 1945, **101**, 592).

[34] Colwell (C. A.), Mac Call (M.). — The mechanism of bacterial and fungus growth inhibition by 2-méthyl-1-4-naphtoquinone (*J. Bacteriol. U. S. A.*, 1946, **51**, 659).

[35] Cooper (E. A.). — *Biochemical J.*, 1913, **7**, 186

[36] Dam (H.). — Vitamin K, its chemistry and physiology (*Adv. Enzymol.*, 1942, **2**, 285).

[37] Davoli (R.), Donnatelli (L.). — Ulteriori osservazioni sull'attivita antibatteria dei naftochinoni (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1946, **22**, 852).

[38] Fieser (L. F.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 491 et Synthèses organiques, 1949, II, 229 et 407).

[39] Fieser (L. F.), Berliner (E.), Bondhus (F. J), etc. — Naphtoquinone antimalarials (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, n° 150, 3151).

[40] Filippini (U.), Damiani (R.). — Sul potere estrogeno della vitamina K (*Ormonologia Ital.*, 1949, **10**, 241).

[41] Friedmann (E.), Marrian (D. H.), Simon-Reuss (Mrs I.). — Sulphydryl addition compounds of some quinones and related substances in their action on the growth of normal cells *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.*, 1948, **3**, 385).

[42] Friedman (B.), Soloway (S.), Marrus (J.), Oppenheimer (B.). — Quinones as blood pressure reducing agents in hypertensive rats (*Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1942, **51**, 195).

[43] Fromherz (K.). — Pharmakologische Wirkungen von vitamin K Präparaten (*Z. Vitamin. Forsch.*, 1941, **11**, n° 1, 65).

[44] Geiger (W. B.). — The mechanism of the antibacterial action of quinones and hydroquinones (*Arch. Biochem. U. S. A.*, 1946, **11**, 23).

[45] Gingrich (W.), Schoch (E. W.), Schwab (M.), Shepherd (C. C.). — Radical cure of avian malaria (P. c) with an S N 8557, a naphtoquinone derivate (*Amer. J. Trop. Med.*, 1947, **27**, 147).

[46] Glock (G. E.), Thorp (R. H.), Ungar (J.), Wien (R.). — The antibacterial action of 4-6-diemethoxytoluquinone and its fate in the animal body (*Biochem. J.*, 1945, **39**, n° 4, 308).

[47] Gonzalez (F.). — The inhibiting effect of quinones on the growth of Penicillium notatum (*Science N. Y.* 1945, **101**, 494).

[48] Groenwall (A.), Zetterberg (B.). — L'action exercée sur les bacilles de la tuberculose par des dérivés des sulfamides, copulés avec la méthyl-naphtoquinone (*Upsala Lakareforen Forh.*, 1947, **52**, n^{os} 3 et 4, 199).

[49] Guerillot-Vinet (J.), Guerillot-Vinet (Mme). — Sur deux antifongiques antagonistes de la vitamine K (*C. R. Acad. Sci.*, 1948, **227**, 93).

[50] Hatton (E. H.), Dodds (A.), Hodge (H. C.), Fosdick (L. S.). — The effect of prolonged ingestion of synthetic vitamin K in rats (*J. Dent. Res.*, 1945, **24**, 283).

[51] Haworth (R. D.). — Natural naphtoquinone pigments (*Annu. Rep. Progr. Chem.*, 1939, **36**, 278).

[52] Heffter (A.)., Heubner (W.), [A. Ellinger]. — *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, **1**, 1023).

[53] Hoffmann-Ostenhof (O.). — Die Biochemie der Chinone (*Experientia.*, 1947, **3**, 176).

[54] Hoffmann-Ostenhof (O.), Biach (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.*, 1947, **76**, 319).

[55] Hoffmann-Ostenhof (O.), Biach (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.*, 1948, **78**, n^{os} 1-2, 53).

[56] Hoffmann-Ostenhof (O.), Biach (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.*, 1948, **78**, n^{os} 3-4, 273).

[57] Hoffmann-Ostenhof (O.), Fellner-Feldegg (H.). — Ueber bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Sitz Ber Abt II*, B. Oesterr, 1949, **158**, n^{os} 7-8, 648).

[58] Hoffmann-Ostenhof (O.), Fellner-Feldegg (H.). — Ueber bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Sitz Ber Abt II, B. Oesterr,* 1949, **158,** n°s 7-8, 720).

[59] Hoffmann-Ostenhof (O.), Gierer (S.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibotica (*Sitz Ber Abt II, B. Oesterr,* 1948, **157,** n° 9, 379).

[60] Hoffmann-Ostenhof (O.), Kriz (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Sitz Ber Abt II, B. Oesterr,* 1948, **157,** n° 9, 410.

[61] Hoffmann-Ostenhof (O.), Kriz (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Sitz Ber Abt II, B. Oesterr,* 1949, **158,** n°s 7-8, 678).

[62] Hoffmann-Ostenhof (O.), Lee (W. H.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.,* 1946, **76,** n° 2, 180).

[63] Hoffmann-Ostenhof (O.), Putz (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Sitz Ber Abt II, B. Oesterr.,* 1948, **157,** n° 9, 421.

[64] Hoffmann-Ostenhof (O.)., Reitmaier (G.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.,* 1948, **78,** n°s 3-4, 277.

[65] Hoffmann-Ostenhof (O.), Weis (W.), Kraupp (O.). — In vitro Versuche über die Methämoglobinbildung durch Chinonderivate (*Experientia.,* 1947, **3,** 414).

[66] Hoffmann-Ostenhof (O.), Weis (W.), Kraupp (O.). — Untersuchungen über bakteriostatische chinone und andere antibiotica (*Monatsh. Chem. Oesterr.,* 1947, **77,** 86).

[67] Hoffmann-Ostenhof (O.), Wertheimer (P.), Gratzl (K.). — Die Wirkung von Chinonen auf das Hefewaschstun (*Experientia,* 1947, **3,** 327).

[68] Huber (W.). — Der Mitoseablauf ber. T. unter der Einfluss von Naphto-und Phenanthrenchinone (*Rev. Suisse Zool.,* 1945, 354).

[69] Infantellina (F.). — Sul comportamento del glicogeno di organi e tessuti diversi in seguito dell'azione della vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.,* 1948, **25,** n° 3, 293).

[70] Jacini (G.). — Contributo allo studio dei chinoni in relazione alla loro attività batteriostatica (*Gazz. Chim. ital.,* 1947, **77,** 252).

[71] Lebeau et Courtois. — *Traité de pharmacie chimique,* 1946, **2,** 1602).

[72] Lehmann (F. E.), Andres (G.). — Ueber die Wirkungsähnlichkit antimitotischer chinone (*Helv. Physiol. Pharmacol. Acta.,* 1948, **6,** n° 3, C_{56}-C_{57}).

[73] Lehmann (F. E.), Bernhard (W.), Hadorn (H.), Lüscher (M.). — Zur entwicklungs-physiologischen Wirkungsanalyse von antimitotischen Stoffen (*Experientia.*, 1945, **1**, 232).

[74] Little (J. E.), Sproston (T. J.), Foote (M. W.). — Isolation and antifungal action of naturally occuring 2-méthoxy-1-4-naphtoquinone (*J. Biol. Chem. U. S. A.*, 1948, **174**, 335).

[75] Lippi (M.). — Sull'azione ipotensiva della vitamina K (*Acta vitaminol.*, 1947, **1**, 113).

[76] Marini-Bettolo (G. B.), Pianto (E. Del). — L'azione batteriostatica dei chinoni e il meccanismo d'azione di alcune sostanze antibiotica (*Ric. Sci. Riscostr.*, 1946, **16**, 303).

[77] Mitchell. — Histological changes produced by large doses of tetra sodium 2-méthyl 1-4-naphtohydroquinone diphosphate in some human tumours (*Experientia.*, 1949, **5**, n° 7, 293).

[78] Molitor (H.), Robinson (H. J.). — *Proc. Soc. exper. Biol. Med. U. S. A.*, 1940, **43**, 125.

[79] Morse (L. M.), Schmidt (C. L. A.). — Absorption of 2-méthyl-1-4-naphtoquinone and phtiocol by bile fistule Rats (*Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1941, **46**, 415).

[80] Nascimbene (A.). — La terapia della brucellosi umana con sostanze chinoniche (*Farmacol. ital.*, 1948, **3**, 632).

[81] Nassi (L.). — Sull'azione iperglicemizzante splicata da preparati idrosolubili di vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n° 6, 706).

[82] Nassi (L.), Ragazzini (F.). — Sull'azione glicogenolitica in vitro delle vitamine A-D-K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, **23**, 284).

[83] Nassi (L.), Ragazzini (F.). — Sull'azione glicogenolitica in vitro della vitamina K (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n° 61, 703).

[84] Nietzki. — *Liebigs Annalen*, **215**, 158.

[85] Oster (K. A.), Golden (M. J.). — Studies on acohol-soluble fungistatic and fungicidal compounds (*J. Amer. Pharm. Ass.*, 1948, **37**, 429).

[86] Page (R. C.), Bercovitz (Z.). — Dermatitis from topical application of 2-méthyl-1-4-naphtoquinone (*Amer. J. Med. Sci.*, 1942, **203**, 566).

[87] Pratt (R.), Dufrenoy (J.), Sah (P. P. T.), Pickering (V. L.). — Enhancement of penicillin in vitro by vitamin K_5 (*J. Amer. Pharm. Ass.*, 1948, **37**, 435).

[88] Pugliesi (L.). —Modificazione glichemiche nell'uomo dopo introduzione di alte dosi di 2-metil-1-4-naftoidrochinone (*Endocrinol. Sci. Costit.*, 1948, **19**, n° 2, 145).

[89] Rappellini (M.), Sardi (P.). — Sul potere antibiotico della vitamina K in vivo (*Minerva Med.*, 1947, **2**, 134).

[90] Reychler. — Sur quelques dérivés du Carvacrol (*Bull. Soc. Chim.* (3), **7**, 34).

[91] Reynaud (G.). — Contribution à l'étude de la glycémie et du Juglans regia (*Thèse Doct. Méd. Lyon*, 1932).

[92] Richter (H.). — Die Wirkung von Oxydantien auf das Froschherz (*Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1941, **197**, 137).

[93] Rosenthal (N.), Shapiro (S.). — The by-effects of anti-hemorrhagic quinones (*J. Pharmacol. exper. Ther.*, 1945, **85**, 294).

[94] Russig (F.). — Ueber die ortho-carbonsaüren des α- und β-Hydronaphtochinons und einige Derivate derselben (*J. prakt. Chem.* (2), 1900, **62**, 31).

[95] Saint-Rat (L. de), Olivier (H.-R.), Chouteau (J.). — Etude des propriétés abiotiques du plumbagol (*Bull. Acad. Méd.*, 1946, **130**, 57).

[96] Schniter (K.). — Zur Darstellung der Chinone und über Halogenderivate des Toluchinons (*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1887, **20**, 2282).

[97] Schulz (O.). — Untersuchungen über die Wirkung des Chinons und einiger Chinon-derivate. *Inaug.-Diss.* (unter Nasse), Rostock, 1892.

[98] Schwarz (H.), Ziegler (W. M.). — Influence of vitamin K on blood pressure in hypertensive rats (*Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **55**, 160).

[99] Scudi (J. V.). — Reactions of 2-méthyl-1-4-naphtoquinone with whole blood and plasma in vitro (*Proc. Soc. exp. Biol.*, 1942, **50**, 16).

[100] Scudi (J. V.), Buhs (R. P.). — Reactions of 2-méthyl-1-4-naphtoquinone with whole blood and plasma studica by means of a rapid colorimetric method (*J. Biol. Chem.*, 1942, **144**, 599).

[101] Schemiakin (M. M.), Schukina (L. A.). — Experimental study of the mechanism underlying the biological action of quinones of the vitamin K type (*C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.*, 1944, **45**, n° 4, 157).

[102] Schemiakin (M. M.), Schukina (L. A.). — Experimental corroboration of the mechanism of biological action of quinones of the type of vitamin K (*Nature*, 1944, **154**, 513).

[103] Schemiakin (M. M.), Schukina (L. A.), Shvezov (J. B.). — Studies in the vitamin K group. The mechanism of biological action of vitamin K and of its synthetic analogues (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 2164).

[104] Schemiakin (M. M.), Schukina (L. A.), Shvezov (J. B.). — Investigation in the group of vitamin K mechanism of the biological action of vitamin K and of its synthetic analogues (*C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.*, 1943, **40**, n° 2, 73).

[105] Shimkin (M. B.). — Toxicity of naphtoquinones with vitamin K activity in mice (*J. Pharmacol.*, 1941, **71**, 210).

[106] Todd (A. R.). — Natural quinone pigments (*Annu. Rep. Progr. Chem.*, 1941, **38**, 205).

[107] Torda (C.), Wolff (H. G.). — Effect of 2-méthyl naphtoquinone on the action potential of nerve and muscle (*Amer J. Physiol.*, 1949, **158**, n° 3, 465).

[108] Van Teuten (J.). — Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle par les vitamines A, K et E (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1948).

[109] Vecchio (G. del), Vecchio (V. del), Argenziano (R.). — Sull'azione antibiotica dei chinoni (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, n° 3, 190).

[110] Vendemmia (N.). — Ricerche tossicologiche sulle sostanze chimiche sintetiche ad azione K-Vitaminica (*Boll. Soc. ital.* Biol. sper., 1941, **16**, 304).

[111] Vinet (A.). — Activité bactériostatique dans la série de la méthylnaphtoquinone (*C. R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 155).

[112] Walker (H. A.), Richardson (A. P.). — Potentiation of the curative action of 8-aminoquinolines and naphtoquinones in avian malaria (*J. Nation. Malaria Soc.*, 1948, **7**, 4).

TABLE DES MATIÈRES

. Introduction. 19

I. Historique. 23

II. Etude chimique.

A) *Préparation des paraquinones étudiées*. 31

1° Série benzénique 31

2° Série naphtalénique 36

B) *Propriétés des paraquinones*. 40

III. Etude expérimentale de la toxicité des paraquinones vis-a-vis de la souris et du cobaye.

Remarques préliminaires. 41

A) Etude sur la souris. 43

B) Etude sur le cobaye. 59

IV. Etude expérimentale de la toxicité et de l'activité pharmacodynamique des paraquinones vis-a-vis du chien.

Remarques préliminaires. 73

Benzoquinone. 79

Toluquinone. 89

Isopropylquinone. 97

Thymoquinone. 105

Naphtoquinone. 113

Méthylnaphtoquinone. 121

V. Tableau récapitulatif. 129

VI. Discussion. 131

Conclusions. 137

Bibliographie. 143